

REC'D PCT/PTO 27 JUN 2005

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP2004/000074

JP04/74

08.1.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 1月 9日

出願番号
Application Number: 特願2003-003536

[ST. 10/C]: [JP2003-003536]

出願人
Applicant(s): 田辺製薬株式会社

REC'D 27 FEB 2004

WIPO

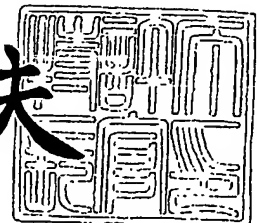
PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 2月13日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2004-3008909

【書類名】 特許願

【整理番号】 A00-4856

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D491/048

【発明者】

【住所又は居所】 東京都豊島区北大塚 2 丁目 2 4 番 5 - 2 0 0 5 号

【氏名】 川口 隆行

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県戸田市大字新曽 8 5 2 ペルハイム戸田 3 0 3 号

【氏名】 赤塚 英則

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県戸田市下前 1 丁目 1 3 番 1 4 - 3 0 5 号

【氏名】 飯嶋 徹

【発明者】

【住所又は居所】 東京都小金井市中町 2 丁目 1 3 番 2 0 号

【氏名】 渡邊 達也

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県さいたま市元町 1 丁目 1 5 番 1 5 号 ファミール
北浦和 3 0 2 号

【氏名】 村上 潤

【発明者】

【住所又は居所】 東京都西東京市向台町 2 丁目 9 番 9 号 ヴィラージュ・
シェル 3 0 4 号

【氏名】 三井 隆志

【特許出願人】

【識別番号】 000002956

【氏名又は名称】 田辺製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100115473

【弁理士】

【氏名又は名称】 石津 義則

【電話番号】 06-6300-2722

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 016322

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0203318

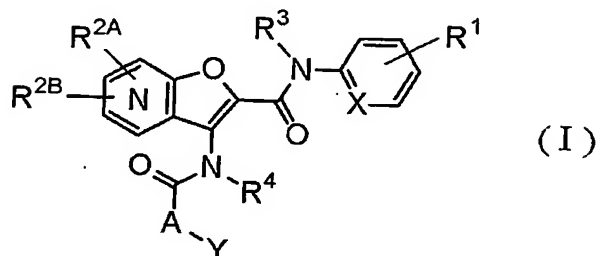
【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

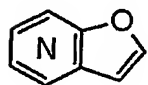
【発明の名称】 縮合フラン化合物

【特許請求の範囲】

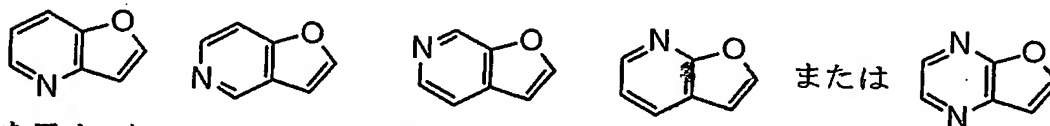
【請求項 1】 式 (I) :



(式中、Xは=N-または=CH-を示す。Yは置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい飽和異項環基または置換されていてもよい不飽和異項環基を示す。Aは単結合、アルキレン、アルケニレン、アルケニリデンまたは酸素原子を示す。R¹は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノまたは置換されていてもよいアミノを示す。R^{2A}、R^{2B}は同一または異なって、それぞれ、水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換されていてもよいアルコキシカルボニルまたは置換されていてもよいカルバモイルを示す。R³は水素またはアルキルを示す。R⁴は水素またはアルキルを示す。環



は、



を示す。) により表される縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項 2】 Yが置換されていてもよいシクロアルキルである請求項 1 記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項 3】 Yにおける置換されていてもよいシクロアルキルの置換基が、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアミノおよび置換され

ていてもよい飽和異項環基から選ばれる基である請求項 1 または 2 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項 4】 Y における置換されていてもよいシクロアルキルの置換基が、(1) 置換されていてもよいアシル、アルコキシカルボニルおよび置換されていてもよいアルキルから選ばれる基により置換されていてもよいアミノ、(2) 置換されていてもよいアシルおよび置換されていてもよいアルキルから選ばれる基により置換されていてもよいアミノアルキル、および(3) 置換されていてもよい飽和異項環基から選ばれる基である請求項 1 ～ 3 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項 5】 飽和異項環基が窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を 1 から 4 個含有する 4 ～ 7 員の飽和環である請求項 3 または 4 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項 6】 飽和異項環基がイミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、ホモピペリジノおよびピロリジニルから選ばれる基である請求項 3 ～ 5 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項 7】 Y における置換されていてもよいシクロアルキルの置換基が、(1) アシル、アルコキシカルボニル、アルキル、アミノアルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、およびアシルアミノアルキルから選ばれる基により置換されていてもよいアミノ、(2) アルキルにより置換されていてもよいアミノアルキル、または(3) オキソで置換されていてもよいピロリジニル、オキソで置換されていてもよいピペリジル、オキソで置換されていてもよいピペラジニル、オキソで置換されていてもよいモルホリノ、オキソで置換されていてもよいホモピペリジニルおよびオキソで置換されていてもよいホモピペラジニルから選ばれる飽和異項環基である請求項 1 ～ 4 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項 8】 X が $=N-$ である請求項 1 ～ 7 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項 9】 A が単結合またはメチレンである請求項 1 ～ 8 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項 10】 R¹ がハロゲンである請求項 1 ～ 9 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項 11】 R²A、R²B が同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニルまたは置換されていてもよいカルバモイルである請求項 1 ～ 10 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項 12】 置換されていてもよいカルバモイルの置換基が、置換されていてもよいアルキルまたは窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を 1 から 4 個含有する 4 から 7 員環の飽和異項環基である請求項 11 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項 13】 R²A、R²B が同一または異なって、それぞれ水素、塩素、メチル、ヒドロキシメチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ジメチルカルバモイルまたはホルホルノカルボニルである請求項 1 ～ 12 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項 14】 R³ が水素である請求項 1 ～ 13 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項 15】 R⁴ が水素である請求項 1 ～ 14 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項 16】 (1) トランス-3-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
(2) トランス-3-[4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、および
(3) トランス-3-[4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[4, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

から選ばれる請求項 1～15 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬、特に活性化血液凝固第 X 因子阻害剤として有用な縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩に関する。

【0002】

【従来技術】

近年、生活習慣の欧米化、高齢化社会の到来などに伴い、心筋梗塞、脳梗塞、末梢動脈血栓症をはじめとする血栓塞栓性疾患は年々増加し、その治療の社会的重要性は益々高まっている。

【0003】

血栓塞栓性疾患の治療法のうち、抗凝固療法は、線溶療法及び抗血小板療法とともに血栓症の治療及び予防における内科的治療法の一端を担っている（非特許文献 1）。特に、血栓症の予防においては長期投与に耐えうる安全性と、確実且つ適切な抗凝固活性の発現が必須となる。クマリン誘導体、特にワルファリンカリウムは、唯一の経口抗凝固剤として世界中で繁用されているが、その作用機序に基づく特性から、薬効発現濃度域が狭いにもかかわらず薬効発現までに長時間を要するうえ、血中半減期が非常に長く、さらに薬効用量の個人差が非常に大きい等の理由により抗凝固能のコントロールが難しく（非特許文献 2, 3）、また、出血の危険性、悪心、嘔吐、下痢、脱毛等の副作用もあるなど、臨床的には非常に使用しづらい薬剤であり、より有用で使いやすい抗凝固剤の登場が望まれていた。

【0004】

また、不安定狭心症、脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血行再建後の再開塞および体外循環時の血栓形成などは、血液凝固能の亢進が重要な因子の一つであることから、用量反応性に優れ、出血の危険性が低く、副作用

の少ない、経口投与で十分な効果が得られる優れた抗凝固薬が求められている（非特許文献4）。

【0005】

トロンピンは、凝固の最終段階であるフィブリノーゲンのフィブリンへの転化を司るばかりか、血小板の活性化及び凝集にも深く関与し（非特許文献5）、その阻害剤は創薬のターゲットとして長い間抗凝固剤研究の中心にあった。しかしながら、トロンピン阻害剤は、経口投与でのバイオアベイラビリティ（Bioavailability）が低く、副作用として出血傾向を示すなど安全性面でも問題があり（非特許文献6）、現在のところ経口投与可能なトロンピン阻害剤は上市されていない。

【0006】

活性化血液凝固第X因子は、外因系及び内因系凝固カスケード反応の合流点に位置するキーエンザイム（Key Enzyme）であり、トロンピンよりも上流に位置するため、本因子の阻害はトロンピン阻害よりも効率的かつ特異的に凝固系を阻害できる可能性がある（非特許文献7）。

【0007】

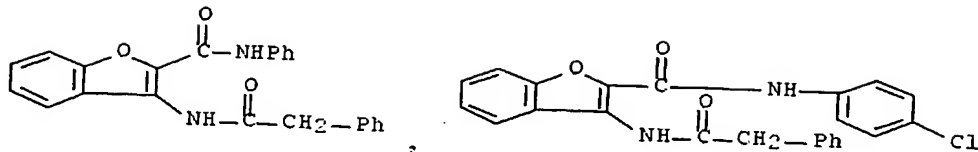
したがって、活性化血液凝固第X因子阻害剤の一つ、血液凝固第Xa因子阻害剤は、酵素選択性に優れ、バイオアベイラビリティが高く、経口投与により長期間の抗凝固活性のコントロールが可能と考えられることから、既存薬と比較してより優れた治療効果を有する血液凝固第Xa因子阻害剤の創製が切望されている。

【0008】

活性化血液凝固第X因子阻害作用を示す化合物として、血栓症などの予防または治療に有用なチオベンズアミド化合物が知られている（特許文献1）。

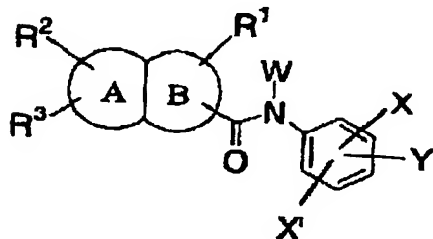
【0009】

また、下記のベンゾフラン化合物が知られているが（非特許文献8）、当該化合物の活性化血液凝固第X因子阻害作用については一切記載されていない。



【0010】

さらに、活性化リンパ球増殖抑制作用を有し、自己免疫疾患の予防または治療薬として有用な縮合二環性アミド化合物



【0011】

が知られている（特許文献2）。当該公報には、活性化血液凝固第X因子阻害作用に関する記載は一切なく、また、ピリジンおよびフランからなる縮合環にアミドおよびカルバモイルがジ置換した化合物が開示されているものの、該カルバモイルの窒素原子上のベンゼン環には、2つの置換基XおよびYを同時に有する化合物群のみが記載されている。

【0012】

【非特許文献1】

総合臨床 41: 2141-2145, 1989

【非特許文献2】

ジャーナル オブ クリニカル ファーマコロジー (Journal of Clinical Pharmacology), 1992年, 第32巻, p.196-209

【非特許文献3】

ニュー イングランド ジャーナル オブ メディシン (NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE), 1991年, 第324巻、第26号, p.1865-1875

【非特許文献4】

トロンボシスリサーチ (Thrombosis Research), 1992年, 第68巻, p.5

07~512頁

【非特許文献5】

松尾理, t-P A と P r o - U K, 学際企画, 1986年, p.5-40

【非特許文献6】

バイオメディカ バイオチミカ アクタ (Biomedica Biochimica Acta), 1985年, 第44巻, p.1201-1210

【非特許文献7】

トロンボシスリサーチ (Thrombosis Research), 1980年, 第19巻, p.339-349

【特許文献1】

国際公開第99/42439号パンフレット

【非特許文献8】

インディアン ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー (Indian Journal of Heterocyclic Chemistry), 1994年, 第3巻, p.3247-3252 頁

【特許文献2】

国際公開第02/12189号パンフレット

【0013】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は優れた活性化血液凝固第X a 因子阻害作用を有する縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩を提供するものである。

【0014】

【課題を解決するための手段】

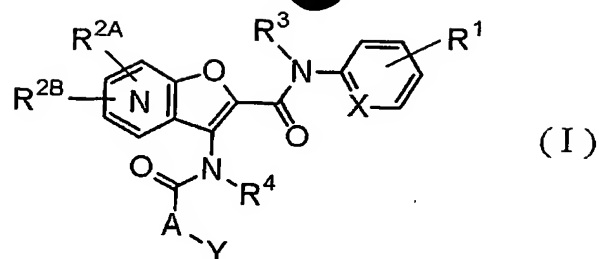
本発明者等は、鋭意研究の結果、下記の縮合フラン化合物が、優れた活性化血液凝固第X a 因子阻害作用を有することを見出して、本発明を完成した。

【0015】

すなわち、本発明は、以下の通りである。

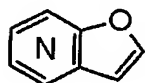
【0016】

1. 式(I) :



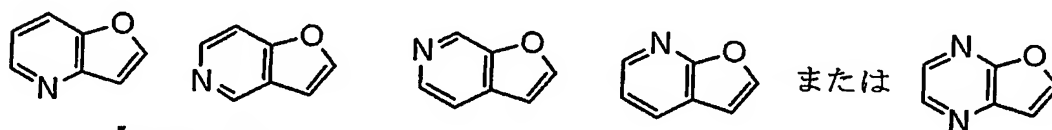
【0017】

(式中、Xは=N-または=CH-を示す。Yは置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい飽和異項環基または置換されていてもよい不飽和異項環基を示す。Aは単結合、アルキレン、アルケニレン、アルケニリデンまたは酸素原子を示す。R¹は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、シアノまたは置換されていてもよいアミノを示す。R^{2A}、R^{2B}は同一または異なって、それぞれ、水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換されていてもよいアルコキシカルボニルまたは置換されていてもよいカルバモイルを示す。R³は水素またはアルキルを示す。R⁴は水素またはアルキルを示す。環



【0018】

は、



【0019】

を示す。)により表される縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【0020】

2. Yが置換されていてもよいシクロアルキルである前記1記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0021】

3. Yにおける置換されていてもよいシクロアルキルの置換基が、置換され

ていてもよいアルキル、置換されていてもよいアミノおよび置換されていてもよい飽和異項環基から選ばれる基である前記 1 または 2 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0022】

4. Y における置換されていてもよいシクロアルキルの置換基が、(1) 置換されていてもよいアシル、アルコキシカルボニルおよび置換されていてもよいアルキルから選ばれる基により置換されていてもよいアミノ、(2) 置換されていてもよいアシルおよび置換されていてもよいアルキルから選ばれる基により置換されていてもよいアミノアルキル、および (3) 置換されていてもよい飽和異項環基から選ばれる基である前記 1 ~ 3 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0023】

5. 飽和異項環基が窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を 1 から 4 個含有する 4 ~ 7 員の飽和環である前記 3 または 4 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0024】

6. 飽和異項環基がイミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、ホモピペリジノおよびピロリジニルから選ばれる基である前記 3 ~ 5 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0025】

7. Y における置換されていてもよいシクロアルキルの置換基が、(1) アシル、アルコキシカルボニル、アルキル、アミノアルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、およびアシルアミノアルキルから選ばれる基により置換されていてもよいアミノ、(2) アルキルにより置換されていてもよいアミノアルキル、または (3) オキソで置換されていてもよいピロリジニル、オキソで置換されていてもよいピペリジル、オキソで置換されていてもよいピペラジニル、オキソで置換されていてもよいモルホリノ、オキソで置換されていてもよいホモピペ

リジニルおよびオキソで置換されていてもよいホモピペラジニルから選ばれる飽和異項環基である前記 1～4 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0026】

8. X が $=N-$ である前記 1～7 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0027】

9. A が単結合またはメチレンである前記 1～8 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0028】

10. R^1 がハロゲンである前記 1～9 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0029】

11. R^2A 、 R^2B が同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニルまたは置換されていてもよいカルバモイルである前記 1～10 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0030】

12. 置換されていてもよいカルバモイルの置換基が、置換されていてもよいアルキルまたは窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を 1 から 4 個含有する 4 から 7 員環の飽和異項環基である前記 11 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0031】

13. R^2A 、 R^2B が同一または異なって、それぞれ水素、塩素、メチル、ヒドロキシメチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ジメチルカルバモイルまたはホルホルノカルボニルである前記 1～12 に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0032】

14. R^3 が水素である前記 1～13 に記載の縮合フラン化合物またはその

薬理学的に許容しうる塩。

【0033】

15. R⁴が水素である前記1～14に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0034】

16. (1) トランス-3-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

(2) トランス-3-[4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、および

(3) トランス-3-[4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[4, 3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

から選ばれる前記1～15に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0035】

【発明の実施の形態】

本明細書における各記号で表される置換基について以下に説明する。

【0036】

Yにおける「置換されていてもよいアミノ」の置換基としては、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい飽和異項環基またはアシルなどがあげられ、なかでも、アルキル、アルキルで置換されていてもよいピペリジルまたはアシルが好ましい。

【0037】

ここで、アルキルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル等があげられる。このうち、炭素数1から4個のアルキルが好ましい。

【0038】

アルキルで置換されていてもよいピペリジルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキル、好ましくは炭素数1から4個のアルキルで置換されていてもよいピペリジルであり、具体的には、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イルなどがあげられる。

【0039】

アシルとは、アルカノイル、アルキルチオカルボニルおよびアルキルスルホニルがあげられる。アルカノイルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルカノイルであり、具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどがあげられる。アルキルチオカルボニルとは、例えば、炭素数2から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルチオカルボニルであり、具体的には、チオアセチル、チオプロピオニルなどがあげられる。アルキルスルホニルとは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルスルホニルであり、具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどがあげられる。

【0040】

Yにおける「置換されていてもよいシクロアルキル」とは、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい飽和異項環基などの置換基を有していてもよいシクロアルキルがあげられる。当該シクロアルキルは、例えば、炭素数3から7個のシクロアルキルであって、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどがあげられ、好ましくはシクロヘキシルである。

【0041】

ここで、置換されていてもよいアルキルとは、置換基としてアシルまたはアルキルを1ないし2個有していてもよいアミノで置換されていてもよいアルキルを意味し、当該アルキルは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルがあげられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられる。

【0042】

置換基であるアシルとは、アルカノイル、アルキルチオカルボニルおよびアルキルスルホニルがあげられる。アルカノイルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルカノイルであり、具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどがあげられる。アルキルチオカルボニルとは、例えば、炭素数2から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルチオカルボニルであり、具体的には、チオアセチル、チオプロピオニルなどがあげられる。アルキルスルホニルとは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルスルホニルであり、具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどがあげられる。

【0043】

置換基であるアルキルとは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルがあげられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられる。

【0044】

置換されていてもよいアルキルのうち、好ましくは置換されていてもよいアシルおよび置換されていてもよいアルキルから選ばれる基により置換されていてもよいアミノアルキルであり、より好ましくは、アルキルにより置換されていてもよいアミノアルキルである。

【0045】

置換されていてもよいアルキルの具体例としては、アミノメチル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、エチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジエチルアミノエチル、アセチルアミノメチル、プロピオニルアミノメチル、N-アセチル-N-メチルアミノメチルなどがあげられる。

【0046】

置換されていてもよいアミノとは、置換されていてもよいアシル、アルコキシカルボニル、不飽和異項環基または置換されていてもよいアルキルなどの置換基を有していてもよいアミノを意味する。

【0047】

ここで、置換基である置換されていてもよいアシルとは、アルカノイル、アルキルチオカルボニルおよびアルキルスルホニルがあげられる。アルカノイルとは

、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルカノイルであり、具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどがあげられる。アルキルチオカルボニルとは、例えば、炭素数2から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルチオカルボニルであり、具体的には、チオアセチル、チオプロピオニルなどがあげられる。アルキルスルホニルとは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルスルホニルであり、具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどがあげられる。当該アシルは、飽和異項環基（ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジン-1-イルなど）、あるいは炭素数1から6個のアシルまたは炭素数1から6個のアルキルにより置換されていてもよいアミノなどにより置換されていてもよい。

【0048】

置換基であるアルコキシカルボニルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシカルボニルであり、具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどがあげられる。

【0049】

置換基である不飽和異項環基とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1または2個有する5または6員であって、置換基を有していてもよい不飽和環を意味し、例えば、オキサゾリニル、チアゾリニルなどがあげられる。

【0050】

置換基である置換されていてもよいアルキルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられる。当該アルキルは、置換基として、水酸基、置換されていてもよいアミノ、アルコキシカルボニル、シアノおよび飽和異項環基から選ばれる基を有していてもよい。これら置換基のうち、置換されていてもよいアミノとは、炭素数1から6個のアルキル、炭素数1から6個のアシルおよび炭素数2から7個のアルコキシカルボニルから選ばれる基を1ないし2個有していてもよいアミノを意味し、具

体的には、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、N-ホルミル-N-メチルアミノ、N-アセチル-N-エチルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、第3級ブトキシカルボニルアミノなどがあげられる。アルコキシカルボニルとは、炭素数2から7個のアルコキシカルボニルを意味し、具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどがあげられる。飽和異項環基とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1または2個有する5または6員であって、置換基を有していてもよい飽和環を意味し、具体的には置換されていてもよいピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、ピペラジニルなどがあげられる。

【0051】

置換されていてもよいアミノの置換基のうち、好ましくは、置換されていてもよいアシル、アルコキシカルボニル、置換されていてもよいアルキルであり、より好ましくは、アシル、アルコキシカルボニル、アルキル、アミノアルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、アシルアミノアルキルである。

【0052】

置換されていてもよいアミノの具体例としては、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、N-ホルミル-N-メチルアミノ、N-第3級ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ、N-(3-(第3級ブトキシカルボニルアミノ)プロピル)-N-メチルアミノ、N-(3-アミノプロピル)-N-メチルアミノ、N-(3-(アセチルアミノ)プロピル)-N-メチルアミノ、N-アセチルアミノ、メトキシカルボニルメチルアミノ、シアノメチルアミノ、ピロリジニル、2-オキソピロリジニル、ピロリジノメチルアミノ、メトキシカルボニルアミノなどがあげられる。

【0053】

置換されていてもよい飽和異項環基とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1から4個、好ましくは1ないし2個有する4~7員であって、オキソなどの置換基を有していてもよい飽和環を意味し、当該環は縮合環を形成してもよい。具体的には、ピロリジニル、2-オキソピロリジニル

、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、ホモピペリジノ、などがあげられ、好ましくは、ピロリジニル、2-オキソピロリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、ホモピペリジニル、ホモピペラジニルがあげられる。

【0054】

Yにおける「置換されていてもよい飽和異項環基」とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1から4個、好ましくは1ないし2個含有する5～7員であって、置換基を有していてもよい飽和環を意味し、当該環は縮合環を形成してもよい。具体的には、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、ホモピペリジノ、ピロリジニルなどがあげられ、好ましくは、ピロリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、ホモピペリジニル、ホモピペラジニルがあげられる。当該飽和異項環基の置換基としては、例えば、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい飽和異項環基、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよい不飽和異項環基などがあげられる。

【0055】

ここで、置換基である置換されていてもよいアルキルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられ、当該アルキルは置換基として不飽和異項環基（ピリジルなど）、炭素数1から6個のアルキルで置換されていてもよいアミノなどを有していてもよい。

【0056】

置換基である置換されていてもよい飽和異項環基とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1または2個含有する5または6員であって、オキソなどの置換基を有していてもよい飽和環を意味し、具体的には、ピペリジル、ピロリジニル、2-オキソピロリジニルなどがあげられ、当該飽和

異項環基は置換基として炭素数 1 から 6 個のアルキル、炭素数 1 から 6 個のアシルなどを有していてもよい。

【0057】

置換基である置換されていてもよいアシルとは、例えば、アルカノイル、アルキルチオカルボニルおよびアルキルスルホニルがあげられる。アルカノイルとは、例えば、炭素数 1 から 6 個の直鎖または分枝鎖状のアルカノイルであり、具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどがあげられる。アルキルチオカルボニルとは、例えば、炭素数 2 から 6 個の直鎖または分枝鎖状のアルキルチオカルボニルであり、具体的には、チオアセチル、チオプロピオニルなどがあげられる。アルキルスルホニルとは、炭素数 1 から 6 個の直鎖または分枝鎖状のアルキルスルホニルであり、具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどがあげられる。当該アシルは、置換されていてもよいアミノ、ピリジルなどにより置換されていてもよい。

【0058】

置換基である置換されていてもよい不飽和異項環基とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を 1 または 2 個含有する 5 または 6 員の飽和環を意味し、具体的には、ピリジル、ピリミジル、チアゾリル、オキサゾリニルなどがあげられる。

【0059】

Y における「置換されていてもよい不飽和異項環基」とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を 1 ～ 4 個、好ましくは 1 ないし 2 個含有する 5 ～ 7 員であって、置換基を有していてもよい不飽和環を意味し、当該環は縮合環を形成してもよい。具体的には、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルなどがあげられ、好ましくは、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリルがあげられる。当該不飽和異項環基は、置換基として、ハロゲン、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノアルキル、置換されていてもよい飽和異項環基などを有していてもよい。

【0060】

ここで、置換基であるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などを示す。

【0061】

置換基である置換されていてもよいアミノの置換基としては、炭素数1から6個のアルキルを有していてもよいアミノで置換された炭素数1から6個のアルキルなどがあげられる。

【0062】

置換基である置換されていてもよいアミノアルキルとは、炭素数1から6個のアルキルを有するアミノアルキルであって、置換基として、炭素数1から6個のアルキル、不飽和異項環基（オキサゾリニル等）などを有していてもよい。

【0063】

置換基である置換されていてもよい飽和異項環基とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1または2個有する5から7員の飽和環を意味し、具体的には、ホモピペラジンなどがあげられる。

【0064】

Aにおける「アルキレン」とは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキレンであり、具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンなどがあげられ、このうち、炭素数1から5個のアルキレンが好ましく、特にメチレンが好ましい。

【0065】

Aにおける「アルケニレン」とは、例えば、炭素数2から6個の直鎖または分枝鎖状のアルケニレンであり、具体的には、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレンなどがあげられ、このうち、炭素数2から5個のアルケニレンが好ましい。

【0066】

Aにおける「アルケニリデン」とは、例えば、炭素数2から6個のアルケニリデンであり、具体的には、ビニリデン、プロペニリデン、ブテニリデン、ペンテニリデンなどがあげられる。

【0067】

R¹における「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などがあげられる。

【0068】

R¹における「アルキル」とは、炭素数1から6個、好ましくは炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられる。

【0069】

R¹における「アルコキシ」とは、炭素数1から6個、好ましくは、炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシであり、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどがあげられる。

【0070】

R¹における「置換されていてもよいアミノ」の置換基としては、置換されていてもよい炭素数1から6個、好ましくは炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルなどがあげられ、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられる。

【0071】

R¹において好ましい置換基はハロゲンであり、特に塩素が好ましい。

【0072】

R^{2A}、R^{2B}における「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などがあげられる。

【0073】

R^{2A}、R^{2B}における「置換されていてもよいアルキル」とは、炭素数1から6個、好ましくは炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられ、当該アルキルは、置換基と

して、炭素数1から6個のアルキルにより置換されていてもよいアミノ、水酸基、炭素数1から6個のアルコキシ、カルボキシ、炭素数1から6個のアルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイルなどを有していてもよい。置換されたアルキルの具体例としては、例えば、アミノメチル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、メトキシメチル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、ジメチルカルバモイルメチルなどがあげられる。

【0074】

R2A、R2Bにおける「置換されていてもよいアルコキシ」とは、炭素数1から6個、好ましくは炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシであり、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどがあげられ、当該アルコキシは、置換基として、炭素数1から6個のアルキルにより置換されていてもよいアミノ、水酸基、炭素数1から6個のアルコキシなどを有していてもよい。置換されたアルコキシの具体例としては、例えば、アミノエトキシ、ジメチルアミノエトキシ、ヒドロキシエトキシ、メトキシエトキシなどがあげられる。

【0075】

R2A、R2Bにおける「置換されていてもよいアミノ」の置換基としては、炭素数1から6個のアルキル、炭素数1から6個のアシルなどがあげられ、具体的には、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノなどがあげられる。

【0076】

R2A、R2Bにおける「置換されていてもよいアルコキシカルボニル」とは、例えば、炭素数2から7個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシカルボニルであり、具体的にはメトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどがあげられ、当該アルコキシカルボニルは、置換基として、水酸基、炭素数1から6個のアルコキシ、置換されていてもよいアミノなどを有していてもよい。

【0077】

R2A、R2Bにおける「置換されていてもよいカルバモイル」の置換基とし

ては、置換されていてもよい炭素数1から6個のアルキルなどがあげられ、当該アルキルは炭素数1から6個のアルキルもしくは炭素数1から6個のアシルによりモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、または炭素数1から6個のアルコキシにより置換されていてもよい。また、当該カルバモイルに2つのアルキルが置換した場合には、2つのアルキルがカルバモイルの窒素原子と一緒にあって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1または2個有していてもよい4から7員の飽和環を形成してもよい。当該カルバモイルの具体例としては、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N-メトキシエチルカルバモイル、N-(N, N-ジメチルアミノエチル)カルバモイル、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピペラジノカルボニル、モルホリノカルボニル、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルなどがあげられる。

【0078】

R²A、R²Bにおいて好ましい置換基は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニルまたは置換されていてもよいカルバモイル（当該カルバモイルの好ましい置換基は置換されていてもよいアルキルまたは窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1から4個含有する4から7員環の飽和異項環基）であり、なかでも水素、塩素、メチル、ヒドロキシメチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ジメチルカルバモイルまたはモルホリノカルボニルが好ましい。

【0079】

R³における「アルキル」とは、例えば、炭素数1から6個、好ましくは炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられる。

【0080】

R⁴における「アルキル」とは、例えば、炭素数1から6個、好ましくは炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル

、ヘキシルなどがあげられる。

【0081】

本発明化合物のうち、特に (1) トランス-3-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、(2) トランス-3-[4-(ピロリジン-1-イル) シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、および (3) トランス-3-[4-(ピロリジン-1-イル) シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [4, 3-b] ピリジン-2-カルボキサミドが好ましい。

【0082】

本発明の化合物 (I) の薬理学的に許容しうる塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸との塩、あるいはギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、またはアスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸との塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウムなどの金属との塩、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミンなどの有機塩基との塩、あるいはリジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩などがあげられる。

【0083】

本発明化合物 (I) は 4 級アンモニウム塩とすることもでき、本発明化合物は 4 級アンモニウム塩も包含される。

【0084】

また、本発明の化合物 (I) は、分子内塩、水和物、溶媒和物なども包含される。

【0085】

また、本発明化合物 (I) に二重結合を有する場合は幾何異性体 (シス体、トランス体) として存在し、本発明化合物 (I) にカルボニルなどの不飽和結合を

有する場合は互変異性体として存在し、さらに、本発明化合物 (I) に不斉炭素を有する場合は光学異性体として存在するが、本発明化合物は、それら異性体あるいはそれらの混合物を包含する。

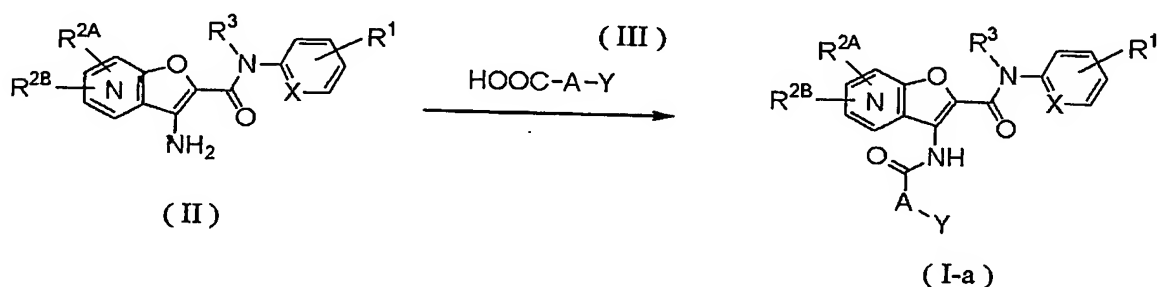
【0086】

また、本発明の化合物 (I) には、前記の化合物のプロドラッグも含まれる。プロドラッグとしては、例えば、化合物 (I) におけるアミノ、カルボキシなどの官能基を、通常用いられる保護基を用いて保護したものなどがあげられる。

【0087】

本発明の化合物は、以下の方法により製造することができる。

方法 I：本発明化合物 (I) において、R⁴ が水素である化合物 (I-a) は、以下の方法により製造することができる。



【0088】

(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (I-a) は、化合物 (II) と化合物 (III) を縮合反応に付すことにより製造することができる。

【0089】

化合物 (II) と化合物 (III) の縮合反応は、縮合剤を用いて通常の縮合反応に付すか、あるいは化合物 (III) を反応性誘導体 (酸ハライド、混合酸無水物、活性エステル等) に変換した後、化合物 (II) と反応させることにより製造することができる。

【0090】

(1) 化合物 (II) と化合物 (III) を通常の縮合反応に付す場合、適当な溶媒中で実施することができる。縮合反応に用いる縮合剤としては、N, N-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-(N, N

ージメチルアミノ) プロピル) カルボジイミド (EDC) あるいはその塩酸塩、カルボニルジイミダゾール (CDI)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、シアノリン酸ジエチル (DEPC) 等があげられ、とりわけ、DCC、EDC又はその塩酸塩が好ましい。

【0091】

本反応の反応温度は通常 0℃から 100℃であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の温度を適宜選択することができる。反応時間は通常 30分から 24時間であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の時間を適宜選択することができる。

【0092】

(2) 化合物 (III) の反応性誘導体を用いる場合、常法により、化合物 (III) をハロゲン化剤 (塩化チオニル、臭化チオニル、オキサリルクロリド等) を用いて酸ハライドに変換するか、またはクロロ炭酸エステル (クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル等)、酸クロリド (2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド等) を用いて混合酸無水物に変換するか、あるいは、N-ヒドロキシアミン系化合物 (1-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等) またはフェノール系化合物 (p-ニトロフェノール等) の活性エステル、または低級アルコールエステル (メチルエステル、エチルエステル等) に変換した後、適当な溶媒中または無溶媒で必要に応じて脱酸剤の存在下で化合物 (II) と縮合反応に付すことができる。

【0093】

上記縮合反応では、酸ハライドに変換する方法が好ましい。

【0094】

なお、酸ハライドに変換する方法では、ジメチルホルムアミドなどを触媒として添加することにより反応を加速させることができる。

【0095】

また、上記縮合反応では、4-ジメチルアミノピリジンなどを添加することにより、縮合反応を進行させる、あるいは加速させることができる。

【0096】

必要に応じて使用される脱酸剤としては、無機塩基又は有機塩基などを用いることができる。無機塩基としては、例えば、炭酸アルカリ金属類（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等）、炭酸水素アルカリ金属類（炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、水酸化アルカリ金属類（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）などをあげることができ、有機塩基としては、例えば、鎖状アルキル三級アミン類（トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等）、環状三級アミン類（1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン等）、芳香族三級アミン類（N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン）、ピリジン、ルチジン、コリジンなどがあげられる。とりわけ、本反応では、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンが好ましい。なお、本反応で脱酸剤を使用する場合、脱酸剤を溶媒として使用することもできる。

【0097】

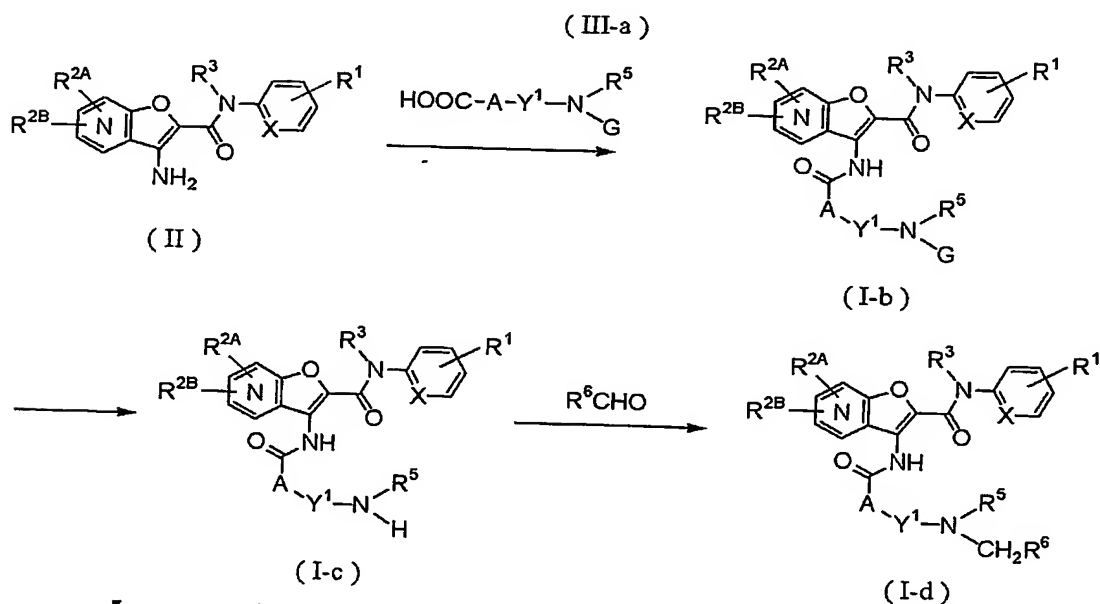
本反応の反応温度は通常-20℃から溶媒の還流温度であり、必要に応じて、これ以下の温度を適宜選択することができる。反応時間は通常30分から24時間であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の時間を適宜選択することができる。

【0098】

上記縮合反応で溶媒を用いる場合、溶媒としては反応に支障をきたさない不活性溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、ハロゲン系溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等）、芳香族炭化水素系溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、エーテル系溶媒（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等）、ケトン系溶媒（アセトン、メチルエチルケトン等）、エステル系溶媒（酢酸エチル等）、アミド系溶媒（N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等）、ニトリル系溶媒（アセトニトリル等）、ジメチルスルホキシド、ピリジン、2, 6-ルチジン、水などがあげられ、これら溶媒の2以上の混合溶媒であってもよい。とりわけ、ジクロ

ロメタン、クロロホルム、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ピリジンが好ましく、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジンおよびこれらの混合溶媒がより好ましい。

方法2：化合物 (I) において、Yが基-N (G) R⁵、-NHR⁵、または-N (R⁵) CH₂R⁶により置換されたシクロアルキルであり、R⁴が水素である化合物 (I-b)、化合物 (I-c) または化合物 (I-d) は、以下の方法により製造することができる。



【0099】

(式中、Y¹はシクロアルキレンを、R⁵は水素、アルキル、アシル、アルコキシカルボニルまたは不飽和異項環基を、R⁶は置換されていてもよいアルキルまたは不飽和異項環基を、Gは第3級ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどのアミノ保護基を示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物 (II) と化合物 (III-a) を縮合して化合物 (I-b) とした後、アミノ保護基を除去することにより、化合物 (I-c) を製造することができる。さらに、化合物 (I-c) をアルデヒド化合物 R⁶CHO を用いて還元的アルキル化反応に付すことにより化合物 (I-d) を製造することができる。

【0100】

化合物 (I I) と化合物 (I I I - a) との縮合反応は、方法 1 と同様の条件により行うことができる。

【0101】

化合物 (I - b) の脱保護は、有機合成化学の分野における公知の方法により行うことができ、例えば、化合物 (I - b) において G が第 3 級ブトキシカルボニルの場合は、適当な溶媒 (ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム、メタノール、エタノールなど) 中、酸 (塩酸、トリフルオロ酢酸など) と処理することにより化合物 (I - c) を製造することができる。

【0102】

化合物 (I - c) の還元的アルキル化反応は、適当な溶媒中、還元剤の存在下で、アルデヒド化合物 R^6CHO と反応させることにより行うことができる。

【0103】

還元的アルキル化反応に用いられる還元剤としては、アミド結合などに影響を及ぼさない還元剤であればいかなるものでもよく、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの金属還元試薬があげられる。

【0104】

還元的アルキル化反応に用いられる溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、ハロゲン系溶媒 (クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等)、エーテル系溶媒 (ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等)、アミド系溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等)、ニトリル系溶媒 (アセトニトリル等)、芳香族炭化水素系溶媒 (ベンゼン、トルエン、キシレン等)、アルコール系溶媒 (メタノール、エタノール、プロパノール等)、水等があげられ、必要に応じて、これら 2 以上の溶媒の混合物であってもよい。なかでも、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、プロパノール等が好ましい。

【0105】

還元的アルキル化反応の反応温度は、通常 -10°C から溶媒の還流温度であり、とりわけ、氷冷下から室温が好ましい。また、反応時間は、通常30分から24時間であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

【0106】

また、上記還元剤に代えて、本反応は金属触媒（パラジウム-炭素、白金-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等）を用いた接触還元反応により行うことができる。

【0107】

本反応に用いられる溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、エーテル系溶媒（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等）、アミド系溶媒（N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等）、エステル系溶媒（酢酸エチル等）、芳香族炭化水素系溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、アルコール系溶媒（メタノール、エタノール、プロパノール等）、水等があげられ、必要に応じて、これら2以上の溶媒の混合物であってもよい。なかでも、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノールが好ましい。

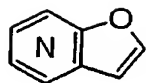
【0108】

本反応の反応温度は、通常 -10°C から溶媒の還流温度であり、とりわけ、氷冷下から室温が好ましい。本反応の反応時間は通常30分から24時間であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

【0109】

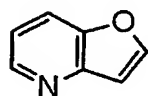
なお、還元的アルキル化反応は、反応を円滑に進行させるため、酢酸等の有機酸あるいは塩酸等の鉱酸を添加してもよい。

方法3：化合物（II）において、環

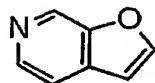


【0110】

が

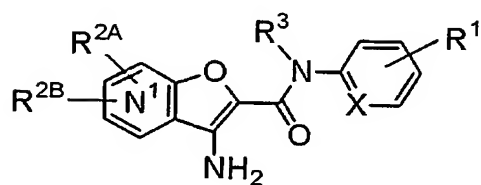


または



【0111】

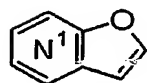
により表される化合物、すなわち、式 (II-a)



(II-a)

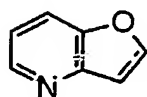
【0112】

(式中、環

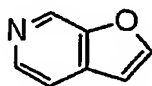


【0113】

は



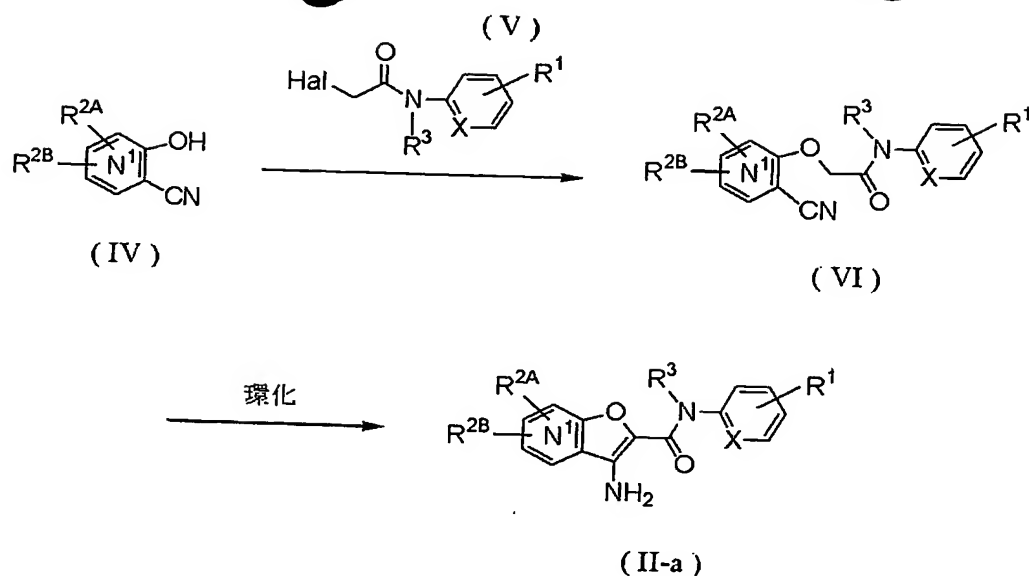
または



【0114】

を示し、他の記号は前記と同義である。)

により表される化合物は、以下の方法により製造することができる。



【0115】

(式中、Hal は塩素、臭素などのハロゲンを示し、他の記号は前記と同義である。)

(1) 化合物 (IV) の O-アルキル化反応は、塩基の存在下、必要に応じて適当な溶媒中で行うことができる。

【0116】

O-アルキル化反応で用いる塩基としては、例えば、無機塩基、有機塩基などをあげることができる。無機塩基としては、炭酸アルカリ金属類（炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等）、炭酸水素アルカリ金属類（炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、水酸化アルカリ金属類（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、水素化アルカリ金属類（水素化ナトリウム類）などをあげることができる。O-アルキル化反応では、塩基とともにハロゲン化物（ヨウ化ナトリウム、ヨウ化リチウム、ヨウ化カリウム、臭化リチウムなど）、好ましくはヨウ化物（ヨウ化ナトリウム、ヨウ化リチウム、ヨウ化カリウムなど）を使用して行う。

【0117】

有機塩基としては、鎖状アルキル三級アミン類（トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等）、環状三級アミン類（1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノ

ナー5-エン、1, 8-ジアザピシクロ [5. 4. 0] ウンデカー7-エン等)、芳香族三級アミン類 (N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、4-ジメチルアミノピリジン等)、ピリジン、ルチジン、コリジンなどをあげることができる。また、アルコキシアルカリ金属類 (ナトリウムメトキシド、t-ブトキシカリウム等) などの塩基も用いることができる。本反応では、とりわけ、炭酸アルカリ金属類を用いることが好ましい。なお、本反応においては、上記塩基を溶媒として用いることもできる。

【0118】

O-アルキル化反応で用いる溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、ケトン系溶媒 (アセトン、メチルエチルケトン等)、芳香族炭化水素系溶媒 (ベンゼン、トルエン、キシレン等)、エーテル系溶媒 (ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等)、アミド系溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等)、ニトリル系溶媒 (アセトニトリル等)、ジメチルスルホキシド、ピリジン、2, 6-ルチジンなどがあげられ、これら溶媒の2以上の混合溶媒であってもよい。とりわけ、ケトン系溶媒、アミド系溶媒が好ましい。

【0119】

本反応の反応温度は、通常氷冷下から溶媒の還流温度である。本反応の反応時間は通常30分から24時間であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の時間を適宜選択することができる。

【0120】

(2) 化合物 (VI) の環化反応は、必要に応じて適当な溶媒中、塩基と処理することにより行うことができる。

【0121】

環化反応に用いられる塩基としては、上記O-アルキル化反応で用いる塩基と同様の塩基を使用することができ、とりわけ、炭酸アルカリ金属類が好ましい。

【0122】

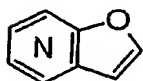
環化反応で溶媒が用いられる場合、溶媒としては、反応に支障をきたさない不

活性溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、ケトン系溶媒（アセトン、メチルエチルケトン等）、芳香族炭化水素系溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、エーテル系溶媒（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等）、アミド系溶媒（N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等）、ニトリル系溶媒（アセトニトリル等）、アルコール系溶媒（メタノール、エタノール、プロパノール、2-ブタノール等）、ジメチルスルホキシド、ピリジン、2, 6-ルチジンなどがあげられ、これら溶媒の2以上の混合溶媒であってもよい。なかでも、ケトン系溶媒、アミド系溶媒が好ましく、とりわけ、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノンが好ましい。

【0123】

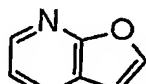
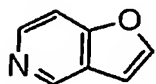
本反応の反応温度は、通常氷冷下から溶媒の還流温度である。環化反応の反応時間は通常30分から24時間であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の時間を選択することもできる。

方法4：化合物（II）において、環

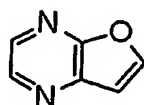


【0124】

が

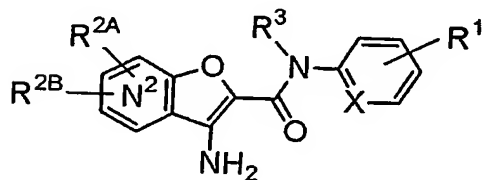


または



【0125】

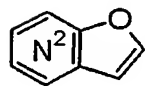
により表される化合物、すなわち、式（II-b）



(II-b)

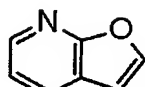
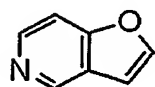
【0126】

(式中、環

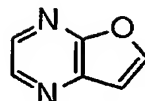


【0127】

は



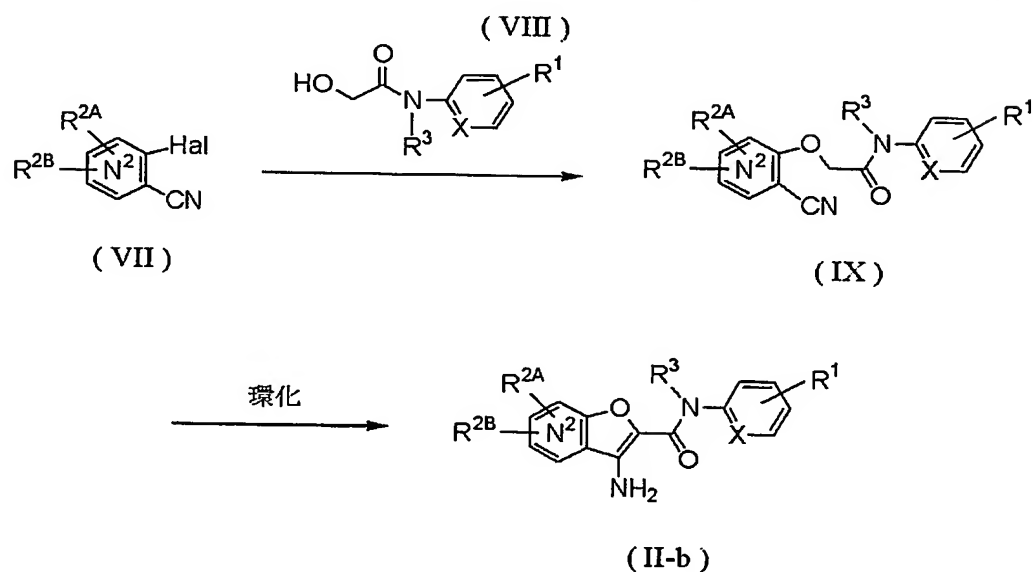
または



【0128】

を示し、他の記号は前記と同義である。)

により表される化合物は、以下の方法により製造することができる。



【0129】

(式中、各記号は前記と同義である。)

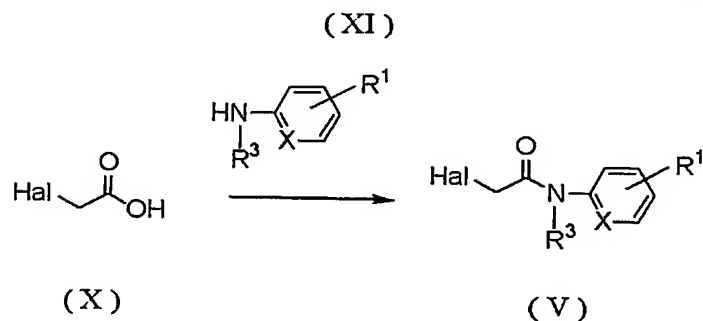
(1) 化合物(VII)と化合物(VIII)との反応は、塩基の存在下、必要に応じて適当な溶媒中で行うことができる。本反応で用いる塩基としては、炭酸アルカリ金属類(炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等)、水素化アルカリ金属類(水素化ナトリウム等)、アルコキシアルカリ金属類(ナトリウムメトキシド、カリウムtertブトキシド等)が好ましく、とりわけ水素化ナトリウムが好ましい。用いる溶媒としては、アミド系溶媒(N,N-ジメチルホルム

アミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等)が好ましく、とりわけN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等が好ましい。

【0130】

(2) 化合物(I X)の環化反応は、方法3の環化反応と同様の条件で行うことができる。

方法5: 化合物(V)は、以下の方法により製造することができる。



【0131】

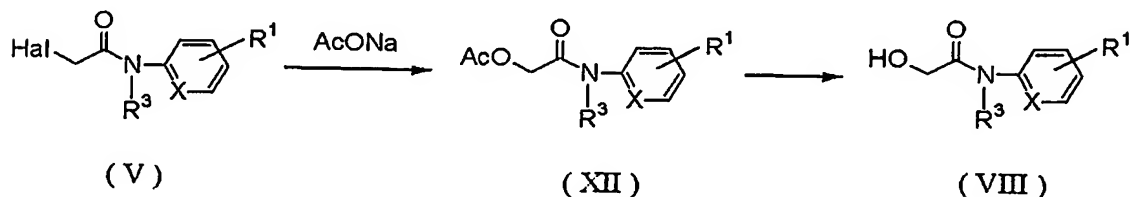
(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物(V)は、化合物(X)と化合物(XI)を縮合剤を用いて通常の縮合反応に付すか、あるいは化合物(X)を反応性誘導体(酸ハライド、混合酸無水物、活性エステル等)に変換した後、化合物(XI)と反応させることにより製造することができる。

【0132】

本反応は、方法1と同様の条件により行うことができ、特に、化合物(X)の反応性誘導体(酸ハライド)を用いて行うことが好ましい。

方法6: 化合物(VII)は、以下の方法により製造することができる。



【0133】

(式中、Ac はアセチルを示し、他の記号は前記と同義である。)

ハライドを水酸基に変換する一般的な方法に準じて、適当な溶媒中で化合物 (V) と酢酸ナトリウムを反応させ、得られた化合物 (XII) を加溶媒分解あるいは加水分解することにより化合物 (VIII) を製造することができる。

【0134】

本反応に用いられる溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であればいかなるものでもよく、アミド系溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等) を用いることが好ましい。

【0135】

本反応の反応温度は通常 0℃~100℃であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の温度を適宜選択することができる。本反応の反応時間は通常 30 分から 24 時間であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の時間を適宜選択することができる。

【0136】

化合物 (XII) をアルコール (メタノール、エタノールなど)、水などの溶媒中で無機塩基等と処理するか、もしくは不活性溶媒中でアルコキシアルカリ金属類または無機塩基と処理することにより製造することができる。

【0137】

本反応に用いられる無機塩基としては、炭酸アルカリ金属類 (炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等)、水酸化アルカリ金属類 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等) などがあげられ、とりわけ、炭酸アルカリ金属類が好ましい。

【0138】

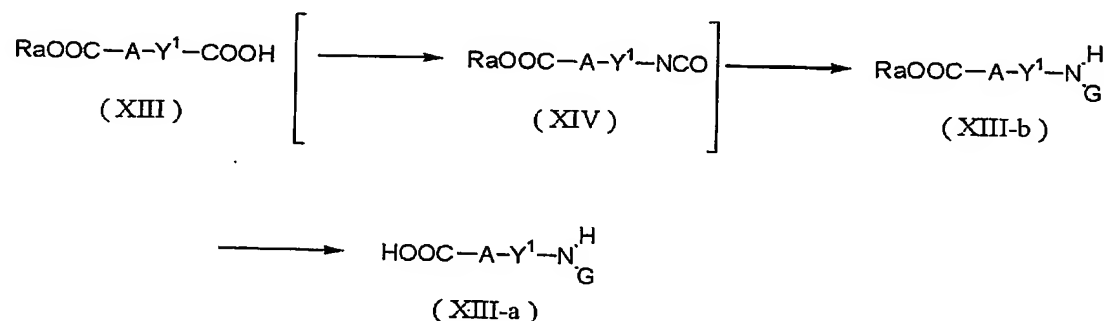
本反応に用いられるアルコキシアルカリ金属類としては、ナトリウムメトキシド、カリウムtertブトキシドなどがあげられる。

【0139】

本反応に用いられる溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であ

ばいかなるものでもよく、例えば、アルコール系溶媒（メタノール、エタノール、プロパノール、2-ブタノール等）、水、アミド系溶媒（N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等）、エーテル系溶媒（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等）などがあげられ、これら溶媒の2以上の混合溶媒であってもよい。なかでも、メタノール、水が好ましい。

方法7：化合物（III-a）において、R⁵が水素の化合物は、以下の方法により製造することができる。



【0140】

（式中、R aはメチルなどのアルキルを示し、他の記号は前記と同義である。）

化合物（XIII）を適当な溶媒中、塩基の存在下、必要に応じて活性化剤の存在下でアジ化剤と処理してクルチウス（Curtius）転位反応に付すことにより化合物（XVI）とした後、アルコールと処理することにより化合物（XIII-b）とし、加水分解することにより化合物（XIII-a）を製造することができる。

【0141】

クルチウス転位反応に用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどがあげられる。

【0142】

クルチウス転位反応に必要な応じて用いられる活性化剤としては、クロル炭酸メチル、クロル炭酸エチル、クロル炭酸イソプロピル、クロル炭酸イソブチル、クロル炭酸フェニルなどがあげられる。

【0143】

クルチウス転位反応に用いられるアジ化剤としてはアジ化ナトリウム、ジフェニルリン酸アジドなどがあげられる。

【0144】

クルチウス転位反応に用いられる溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、クロロホルム、ジクロロエタン、酢酸エチル、アセトニトリル、第3級ブチルアルコール、などがあげられる。なお、第3級ブチルアルコールを溶媒として使用する場合は、必ずしも下記のアルコール処理を行う必要はなく、上記処理のみで化合物(XIII-b)を得ることができる。

【0145】

クルチウス転位反応の反応温度は通常-20~150℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

【0146】

クルチウス転位反応の反応時間は、通常30分から10時間の範囲であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

【0147】

化合物(XIII-b)への反応に用いられるアルコールとしては、例えば、フェニルを有していてもよい炭素数1~4個の直鎖または分枝鎖状のアルコールであり、具体的には、メタノール、エタノール、第3級ブチルアルコール、ベンジルアルコールなどがあげられる。

【0148】

化合物(XIII-b)への反応の反応温度は通常-20℃~溶媒の還流温度であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

【0149】

化合物(XIII-b)への反応の反応時間は、通常30分から24時間の範囲であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

。

【0150】

本方法で得られた化合物 (X I I I - b) を有機合成化学の分野で通常用いられる公知の加水分解反応に付すことにより、化合物 (X I I I - a) へ誘導することができる。

方法 8 :

本発明化合物において、アミノ基を有する場合、有機合成化学の分野における公知の方法により、N-アルキル化またはN-アシル化をすることができる。本発明化合物において、カルバモイル基、アミド基を有する場合、有機合成化学の分野における公知の方法により、N-アルキル化することができる。本発明化合物において、カルボキシル基を有する場合、有機合成化学の分野における公知の方法により、エステル化、アミド化をすることができる。また、本発明化合物において、エステル、アミドを有する場合、有機合成化学の分野における公知の方法により、加水分解または還元することにより対応するカルボン酸化合物、アルコール化合物またはアミン化合物に変換することができる。

【0151】

このようにして得られる本発明化合物は再結晶法、カラムクロマト法などの有機合成化学の分野における公知の方法により単離精製することができる。

【0152】

本発明の化合物 (I) またはその薬理的に許容しうる塩は、優れた活性化血液凝固第 X 因子阻害作用を有することから、哺乳動物 (例えば、ヒト、サル、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモットなど) に対して、血栓ならびに塞栓によって引き起こされる各種疾患、例えば、狭心症、不安定狭心症、脳血栓、脳梗塞、脳塞栓、一過性脳虚血発作 (T I A)、くも膜下出血後の脳血管れん縮等の虚血性脳血管障害、冠動脈血栓形成による虚血性心疾患、うっ血性慢性心不全、心筋梗塞、急性心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、肺血管障害、エコノミークラス症候群、腎疾患 (糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、I g A 腎症等)、アテローム硬化症を伴った血栓形成、末梢動脈閉塞症、末梢静脈閉塞症、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群 (D I C)、人工血管術後または人工弁あるいは関節置換後の血栓形成、間欠性跛行、経皮的経管式

冠動脈形成術（P T C A）あるいは経皮的経管式冠動脈再開通療法（P T C R）等の血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群（S I R S）、多臓器不全（M O D S）、体外循環時の血栓形成、採血時の血液凝固、糖尿病性循環障害、移植時の拒絶反応、移植時の臓器保護あるいは機能改善などの予防または治療に有用である。

【0153】

また、本発明化合物は、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有すると同時に、毒性が軽減され、既存薬の副作用（出血など）がほとんどみられない特徴を有する。

【0154】

本発明の化合物（I）またはその薬理的に許容しうる塩は、当該化合物の治療上有効量および薬理的に許容される担体からなる医薬組成物に製剤化することができる。薬理的に許容される担体としては、希釈剤、結合剤（シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガcant、ポリビニルピロリドン）、賦形剤（乳糖、ショ糖、コーンスターチ、リン酸カリウム、ソルビット、グリシン）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ）、崩壊剤（バレイショデンプン）および湿潤剤（ラウリル硫酸ナトリウム）等を挙げることができる。

【0155】

本発明の化合物（I）またはその薬理的に許容しうる塩は、経口的または非経口的に投与することができ、適当な医薬製剤として用いることができる。経口的に投与する場合の適当な医薬製剤としては、例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤などの固体製剤、あるいは溶液製剤、懸濁製剤または乳化製剤などが挙げられる。非経口的に投与する場合の適当な医薬製剤としては、坐剤、注射用蒸留水、生理食塩水またはブドウ糖水溶液などを用いた注射剤または点滴製剤、あるいは吸入剤等が挙げられる。

【0156】

本発明の化合物（I）またはその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態或いは疾患の種類・程度によっても異なるが、通常、

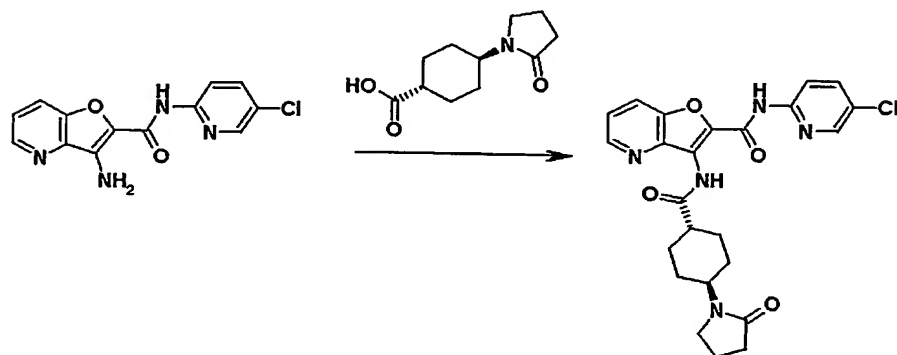
1日当り約0.1～50mg/kg、とりわけ約0.1～30mg/kg程度とするのが好ましい。

【0157】

【実施例】

以下、本発明を実施例、参考例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

実施例1：トランス-3-[4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド



【0158】

参考例14で得られたトランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸22.0gを塩化チオニル150mlに溶解し、室温にて6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をクロロホルム500mlに懸濁し、氷冷下、参考例2で得られた3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキアミド20.0gを少しずつ加えた。続いて、ピリジン56mlを滴下した後、反応液を室温に戻し、15時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/メタノール=10/1に続き、クロロホルム）にて精製した。得られた残渣を加温下で酢酸エチルに懸濁し、析出物を濾取後、乾燥し、表題化合物32.2gを得た。

APCI-MS $M/Z: 482/484 [M+H]^+$ 。

【0159】

また、表題化合物をメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、硫酸および塩酸と常法にて処理することにより、対応する表題化合物の塩を得た。

・メタンスルホン酸塩

: APCI-MS $M/Z: 482/484 [M+H]^+$ 。

・2メタンスルホン酸塩

: APCI-MS $M/Z: 482/484 [M+H]^+$ 。

・ベンゼンスルホン酸塩

: APCI-MS $M/Z: 482/484 [M+H]^+$ 。

・2ベンゼンスルホン酸塩

: APCI-MS $M/Z: 482/484 [M+H]^+$ 。

・硫酸塩: APCI-MS $M/Z: 482/484 [M+H]^+$ 。

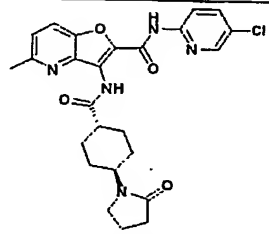
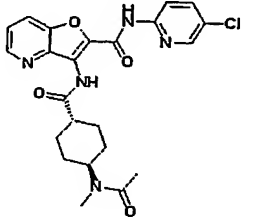
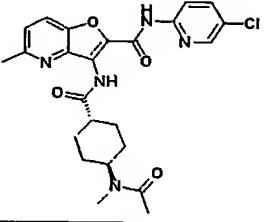
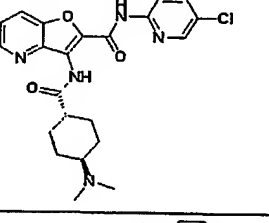
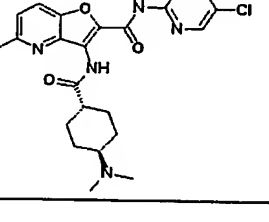
・塩酸塩: APCI-MS $M/Z: 482/484 [M+H]^+$ 。

実施例 2～12

対応するアミノ化合物とカルボン酸化合物を実施例 1 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

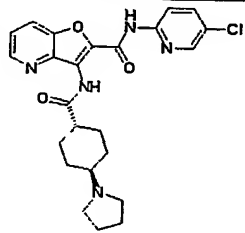
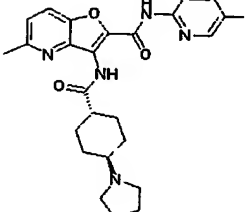
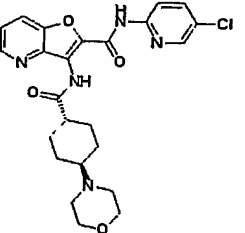
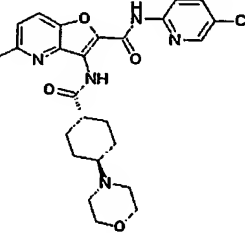
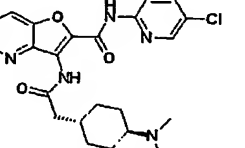
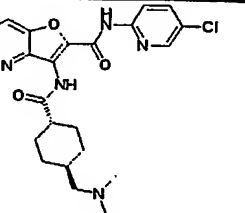
【0160】

【表 1】

実施例番号	構造式	恒数等
2		APCI-MS M/Z : 496 / 498 $[M+H]^+$
3		APCI-MS M/Z : 470 / 472 $[M+H]^+$
4		APCI-MS M/Z : 484 / 486 $[M+H]^+$
5		APCI-MS M/Z : 442 / 444 $[M+H]^+$
6		APCI-MS M/Z : 456 / 458 $[M+H]^+$

【0161】

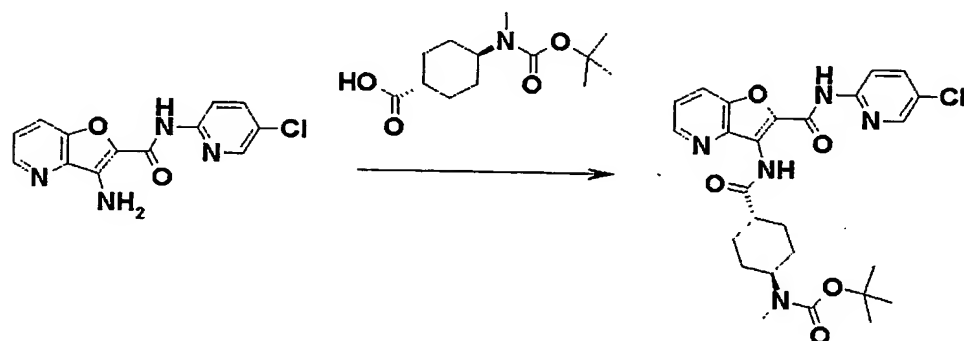
【表 2】

実施例番号	構造式	恒数等
7		APCI-MS M/Z : 468 $[M+H]^+$
8		APCI-MS M/Z : 482 / 484 $[M+H]^+$
9		APCI-MS M/Z : 484 / 486 $[M+H]^+$
10		APCI-MS M/Z : 498 / 500 $[M+H]^+$
11		APCI-MS M/Z : 456 / 458 $[M+H]^+$
12		APCI-MS M/Z : 456 / 458 $[M+H]^+$

【0162】

実施例 13 : トランス-3-[4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル

アミノ) シクロヘキシルカルボニルアミノ] -N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド

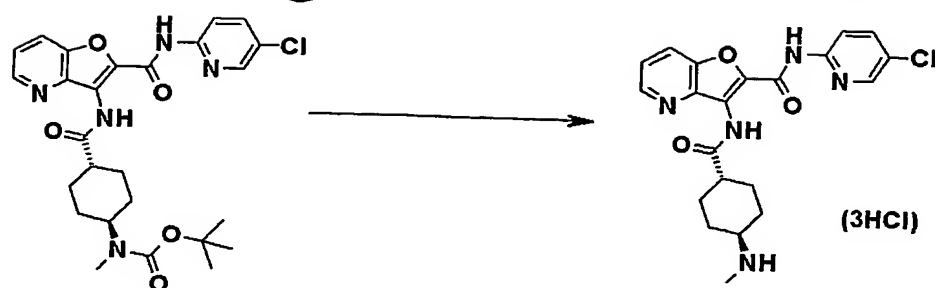


【0163】

参考例 16 で得られたトランス-4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ) シクロヘキサンカルボン酸 1.30 g をクロロホルム 30 ml に溶解し、ピリジン 2.80 ml を加えた。氷冷下、塩化チオニル 0.38 ml を滴下後、室温にて 5 時間攪拌した。得られた反応液に氷冷下、参考例 2 で得られた 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド 1.00 g およびピリジン 7.20 ml を順次加えた後、反応液を室温に戻し、3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムにて抽出後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 1.71 g を得た。

APCI-MS M/Z : 528/530 $[M+H]^+$ 。

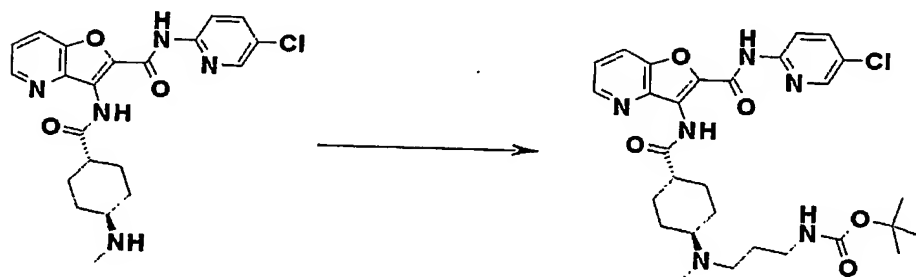
実施例 14: トランス-3-[4-(N-メチルアミノ) シクロヘキシルカルボニルアミノ] -N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド・3 塩酸塩



【0164】

実施例13で得られたトランス-3-[4-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド1.55gをジオキサン10mlに溶解し、4規定塩化水素-ジオキサン溶液20mlを加え、室温にて12時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をジエチルエーテルに懸濁した。析出物を濾取後、乾燥し、表題化合物1.49gを得た。APCI-MS M/Z: 428/430 [M+H]⁺。

実施例15: トランス-3-[4-[N-(3-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル)-N-メチルアミノ]シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド



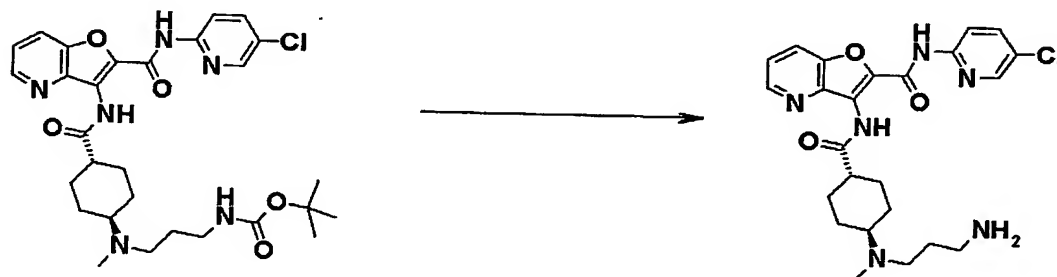
【0165】

実施例14で得られたトランス-3-[4-(N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド・3塩酸塩300mgをクロロホルム7mlに懸濁した。文献(Synthesis, 1994, 37)記載の方法で3-アミノプロピオンアルデヒド ジエチルアセタールから2工程で得られる3-tert-ブトキシカル

ボニルアミノプロパナール 208 mg およびトリエチルアミン 334 μ l を氷冷下に加え、数分間攪拌した。続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 190 mg を加え、反応液を室温に戻し、2 時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ後、クロロホルムにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルに続き、酢酸エチル/メタノール=20/1）にて精製し、表題化合物 291 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 585/587 $[M+H]^+$ 。

実施例 16: トランス-3-[4-(N-(3-アミノプロピル)-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド



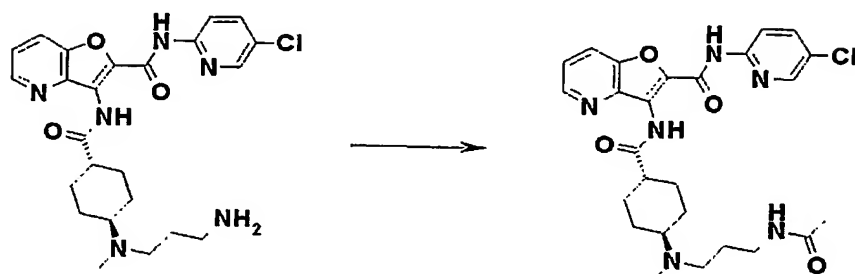
【0166】

実施例 15 で得られたトランス-3-[4-[N-(3-(N-tert-butoxycarbonylamino)propyl)-N-メチルアミノ]シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド 265 mg をジオキサン 3 ml に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 6 ml を加え、室温にて 20 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をジエチルエーテルに懸濁し、析出物を濾取した。得られた固体をクロロホルムに懸濁後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、表題化合物 206 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 485/487 $[M+H]^+$ 。

実施例 17: トランス-3-[4-(3-アセチルアミノプロピル-N-メチルアミ

ノ) シクロヘキシルカルボニルアミノ] -N-(5-クロロピリジン-2-イル)
) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド



【0167】

実施例 16 で得られたトランス-3-[4-(N-(3-アミノプロピル)-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド 113 mg およびトリエチルアミン 65 μ l をクロロホルム 5 ml に溶解し、氷冷下、塩化アセチル 25 μ l を加え、室温に戻して 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ後、クロロホルムにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチルに続き、酢酸エチル/メタノール=10/1）にて精製した。得られた固体を n-ヘキサーン/ジイソプロピルエーテルに懸濁した後、濾取し、表題化合物 90 mg を得た。

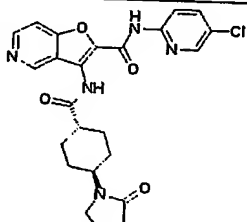
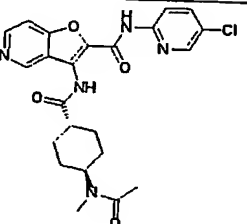
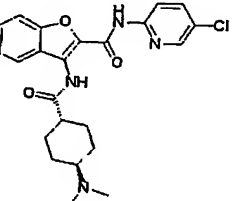
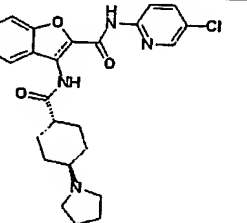
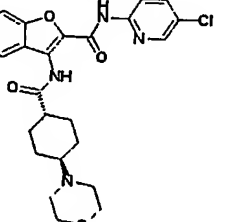
APCI-MS M/Z: 527/529 [M+H]⁺。

実施例 18 ~ 22

参考例 5 のアミノ化合物を用いて、実施例 1 と同様に対応するカルボン酸化合物と処理することにより、以下の化合物を得た。

【0168】

【表 3】

実施例番号	構造式	恒数等
18		APCI-MS M/Z : 482 / 484 $[M+H]^+$
19		APCI-MS M/Z : 470 / 472 $[M+H]^+$
20		APCI-MS M/Z : 442 / 444 $[M+H]^+$
21		APCI-MS M/Z : 468 / 470 $[M+H]^+$
22		APCI-MS M/Z : 484 / 486 $[M+H]^+$

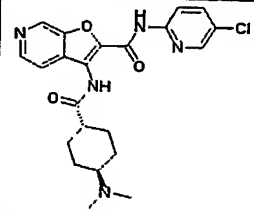
【0169】

実施例 23

参考例 7 のアミノ化合物を用いて、実施例 1 と同様に対応するカルボン酸化合物と処理することにより、以下の化合物を得た。

【0170】

【表 4】

実施例番号	構造式	恒数等
23		APCI-MS M/Z : 442 / 444 [M+H] ⁺

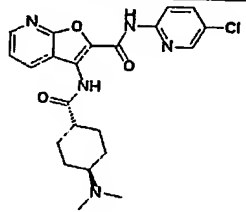
【0171】

実施例 24

参考例 9 のアミノ化合物を用いて、実施例 1 と同様に対応するカルボン酸化合物と処理することにより、以下の化合物を得た。

【0172】

【表 5】

実施例番号	構造式	恒数等
24		APCI-MS M/Z : 442 / 444 [M+H] ⁺

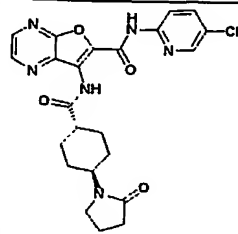
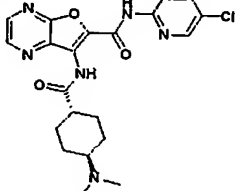
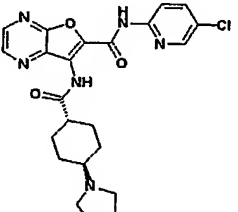
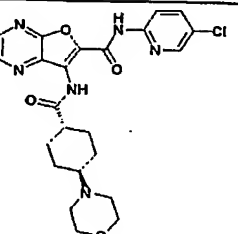
【0173】

実施例 25～28

参考例 12 のアミノ化合物を用いて、実施例 1 と同様に対応するカルボン酸化合物と処理することにより、以下の化合物を得た。

【0174】

【表 6】

実施例番号	構造式	恒数等
25		APCI-MS M/Z : 483 / 485 $[M+H]^+$
26		APCI-MS M/Z : 443 / 445 $[M+H]^+$
27		APCI-MS M/Z : 469 / 471 $[M+H]^+$
28		APCI-MS M/Z : 485 / 487 $[M+H]^+$

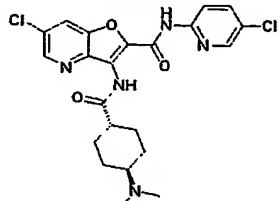
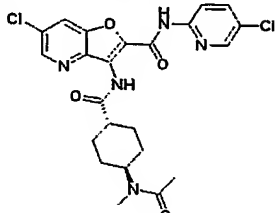
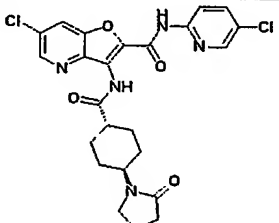
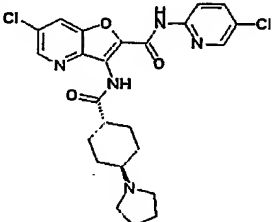
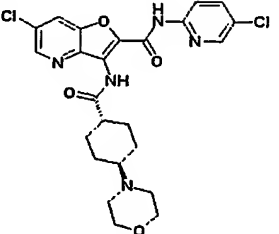
【0175】

実施例 29～54

上記実施例と同様にして、以下の化合物を得た。

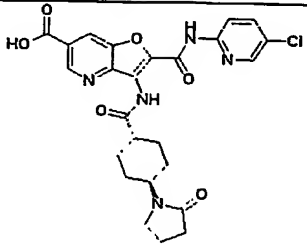
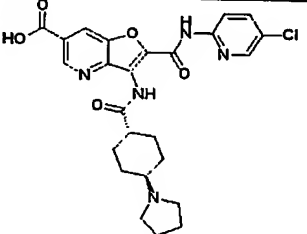
【0176】

【表 7】

実施例番号	構造式	恒数等
29		APCI-MS M/Z : 476 / 478 $[M+H]^+$
30		APCI-MS M/Z : 504 / 506 $[M+H]^+$
31		APCI-MS M/Z : 516 / 518 $[M+H]^+$
32		APCI-MS M/Z : 502 / 504 $[M+H]^+$
33		APCI-MS M/Z : 518 / 520 $[M+H]^+$

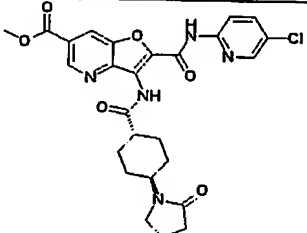
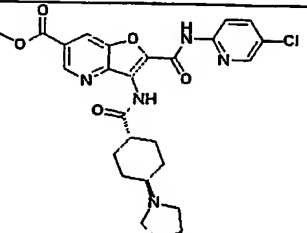
【0177】

【表 8】

実施例番号	構造式	恒数等
34		ESI-MS M/Z : 524 / 526 $[M-H]^-$
35		ESI-MS M/Z : 510 / 512 $[M-H]^-$

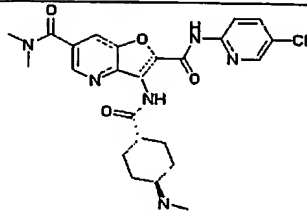
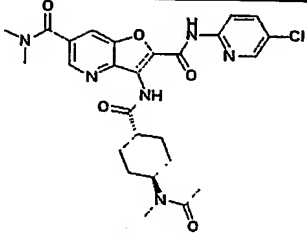
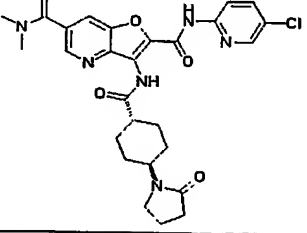
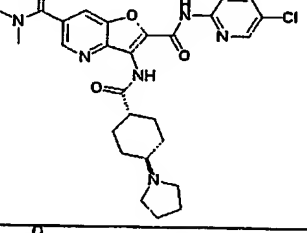
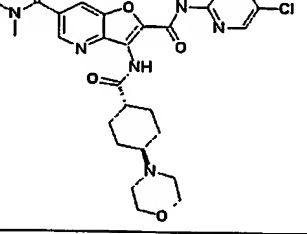
【0178】

【表 9】

実施例番号	構造式	恒数等
36		APCI-MS M/Z : 540 / 542 $[M+H]^+$
37		APCI-MS M/Z : 526 / 528 $[M+H]^+$

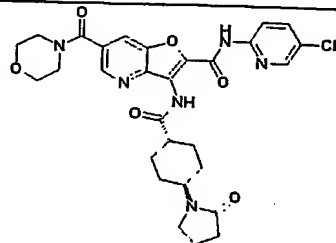
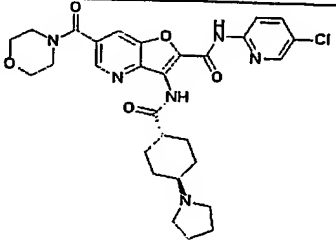
【0179】

【表 10】

実施例番号	構造式	恒数等
38		APCI-MS M/Z : 513 / 515 [M+H] ⁺
39		APCI-MS M/Z : 541 / 543 [M+H] ⁺
40		APCI-MS M/Z : 553 / 555 [M+H] ⁺
41		APCI-MS M/Z : 539 / 541 [M+H] ⁺
42		APCI-MS M/Z : 555 / 557 [M+H] ⁺

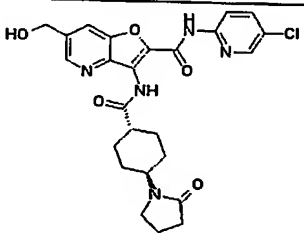
【0180】

【表 11】

実施例番号	構造式	恒数等
43		APCI-MS M/Z : 595 / 597 [M+H] ⁺
44		APCI-MS M/Z : 581 / 583 [M+H] ⁺

【0181】

【表 12】

実施例番号	構造式	恒数等
45		APCI-MS M/Z : 512 / 514 [M+H] ⁺

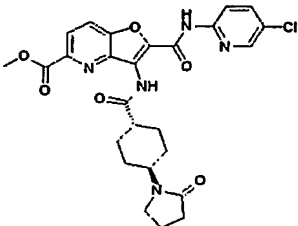
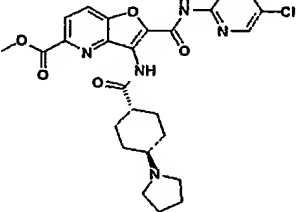
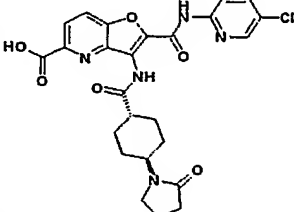
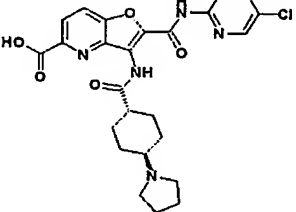
【0182】

実施例 55～68

上記実施例と同様にして、以下の化合物を得ることができる。

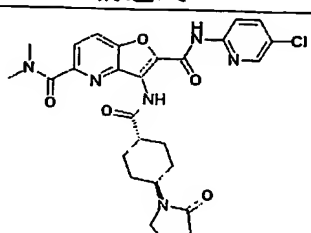
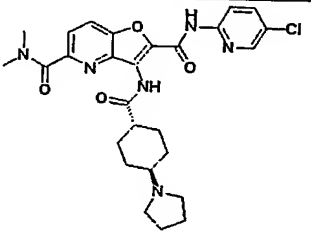
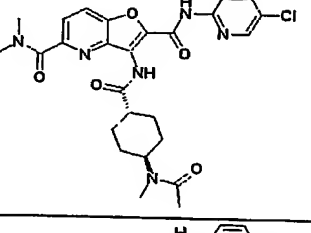
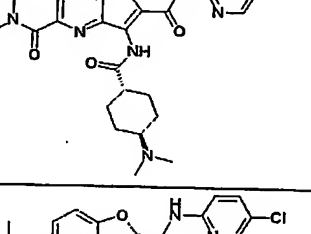
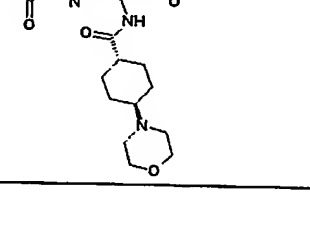
【0183】

【表 13】

実施例番号	構造式	恒数等
46		
47		
48		
49		

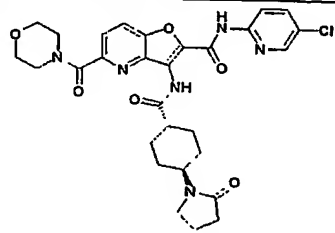
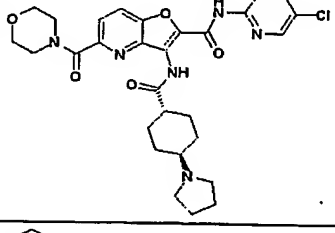
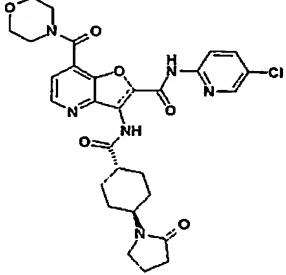
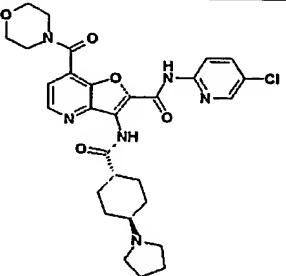
【0184】

【表 14】

実施例番号	構造式	恒数等
50		
51		
52		
53		
54		

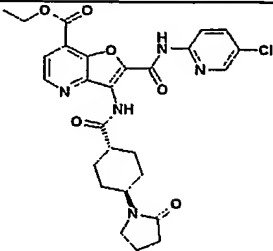
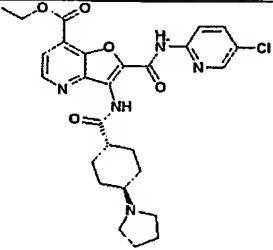
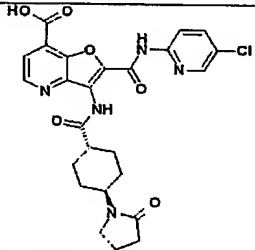
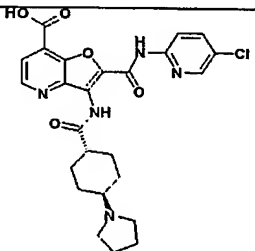
【0185】

【表 15】

実施例番号	構造式	恒数等
55		
56		
57		
58		

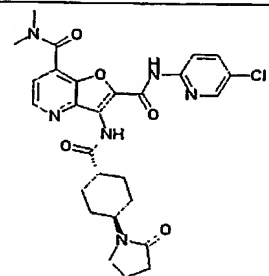
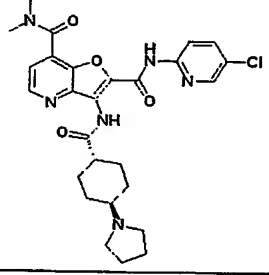
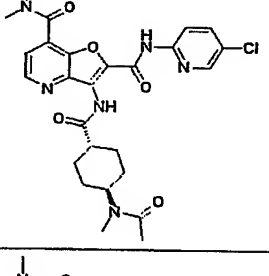
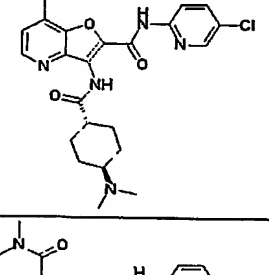
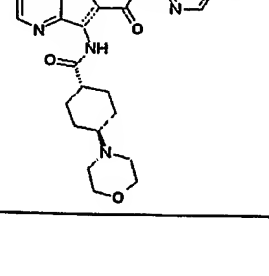
【0186】

【表 16】

実施例番号	構造式	恒数等
59		
60		
61		
62		

【0187】

【表 17】

実施例番号	構造式	恒数等
63		
64		
65		
66		
67		

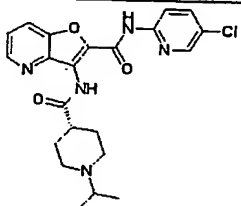
【0188】

実施例 77

1-イソプロピルピペリジン-4-カルボン酸・塩酸塩を用いて、実施例1と同様に対応するアミノ化合物と処理することにより、以下の化合物を得ることができる。

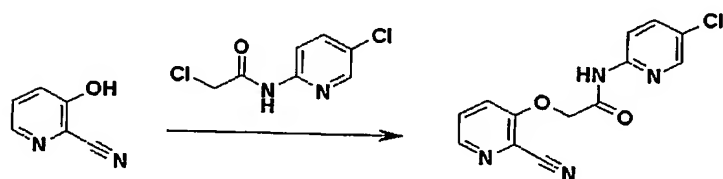
【0189】

【表18】

実施例番号	構造式	恒数等
68		

【0190】

参考例1: N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(2-シアノピリジン-3-イルオキシ)アセトアミド



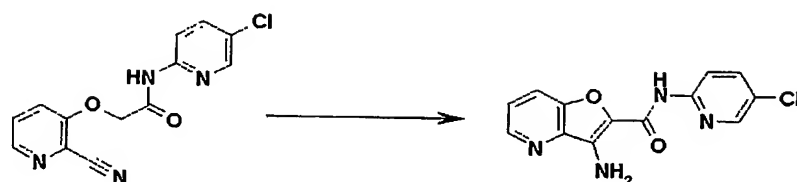
【0191】

文献 (Synthesis 1983, 316) 記載の方法で得られる2-シアノ-3-ヒドロキシピリジン35.0gをアセトン800mlに溶解し、参考例24で得られた2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド62.6g、炭酸カリウム60.0gおよびヨウ化ナトリウム45.8gを加え、2時間加熱環流した。放冷後、水および酢酸エチルを注ぎ、不溶物を濾去した後、有機層を分取した。水層を酢酸エチルで抽出後、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁した後、析出物を濾取し、表題化合物80.3gを得た。

APCI-MS M/Z: 289/291 [M+H]⁺。

参考例2: 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)プロ [3, 2-

b] ピリジン-2-カルボキアミド



【0192】

参考例1で得られたN-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(2-シアノピリジン-3-イルオキシ)アセトアミド80.0gをN,N-ジメチルアセトアミド700mlに溶解し、炭酸ナトリウム35.2gを加え、100℃で10時間攪拌した。放冷後、反応液を約1/3まで減圧下濃縮した後、氷水を注ぎ、析出物を濾取した。得られた固体を酢酸エチルに懸濁した後、濾取した。クロロホルムおよびジエチルエーテルにて順次洗浄後、乾燥し、表題化合物48.5gを得た。APCI-MS M/Z: 289/291 [M+H]⁺。

参考例3: 4-クロロニコチノニトリル



【0193】

(1) ジイソプロピルアミン20.0gのテトラヒドロフラン200ml溶液に、氷冷下、1.6M n-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液を滴下した後、同冷却下30分間攪拌した。続いて、反応液をドライアイス-アセトンにて冷却し、4-クロロピリジン20.4gのテトラヒドロフラン100ml溶液を滴下した後、同冷却下20分間攪拌した。得られた反応液を粉碎ドライアイス中に一度に注いだ後、室温に戻した。反応液を氷冷し、水酸化ナトリウムを加え塩基性とした後、減圧下濃縮した。得られた残渣を水に溶解し、ジクロロメタンにて洗浄後、水層を氷冷し、濃塩酸にて酸性とした。析出物を濾取後、乾燥し、4-クロロニコチン酸・塩酸塩21.4gを得た。

(2) 上記(1)で得られた4-クロロニコチン酸・塩酸塩500mgを塩化チオニル6mlに溶解し、N,N-ジメチルホルムアミド1滴を加えた後、反応液を12時間加熱還流した。放冷後、反応液を減圧下濃縮乾固した。得られた残渣

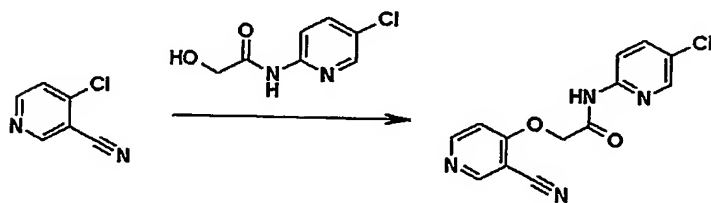
をジクロロメタン 10 ml に懸濁し、氷冷下、塩化アンモニウム 152 mg およびトリエチルアミン 1.8 ml を加え、同冷却下、2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルムに続き、クロロホルム／メタノール = 20／1 から 10／1）にて精製し、4-クロロニコチナミド 211 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 157/159 $[M+H]^+$ 。

(3) 上記 (2) で得られた 4-クロロニコチナミド 210 mg を塩化ホスホリル 7 ml に懸濁後、100℃にて 2 時間加熱した。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびクロロホルムを注ぎ、室温に戻し 1 時間攪拌した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルムに続き、クロロホルム／メタノール = 20／1）にて精製し、表題化合物 115 mg を得た。

1H -NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.86 (1H, d, J = 0.4 Hz), 8.71 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 5.4, 0.4 Hz)。

参考例 4: N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(3-シアノピリジン-4-イルオキシ) アセトアミド



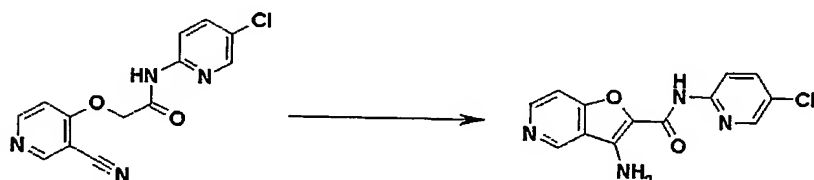
【0194】

参考例 25 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド 183 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 3 ml に溶解し、氷冷下、60% 油性水素化ナトリウム 61 mg を加えた。反応液を室温に戻し、15 分間攪拌した後、再度氷冷し、参考例 3 で得られた 4-クロロニコチノニトリ

ル 105 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 1 ml 溶液を加えた。反応液を室温にて 1 時間攪拌後、氷冷下、反応液に水を注ぎ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を n-ヘキサーン-ジイソプロピルエーテルに懸濁し、濾取後、乾燥し、表題化合物 200 mg を得た。

APCI-MS M/Z: 289/291 [M+H]⁺。

参考例 5: 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキアミド

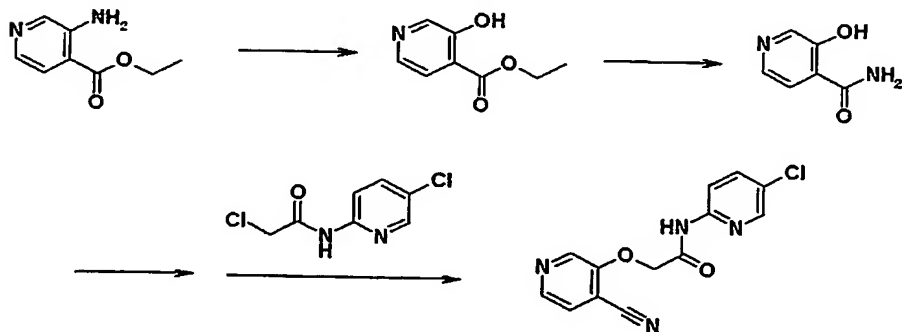


【0195】

参考例 4 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(3-シアノピリジン-4-イルオキシ) アセトアミド 195 mg を N, N-ジメチルアセトアミド 5 ml に溶解し、炭酸ナトリウム 86 mg を加え、100℃にて 3 時間攪拌した。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に氷水を注ぎ、析出物を濾取した。水洗後、ジエチルエーテルで洗浄し、表題化合物 171 mg を得た。

APCI-MS M/Z: 289/291 [M+H]⁺。

参考例 6: N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(4-シアノピリジン-3-イルオキシ) アセトアミド



【0196】

(1) 3-アミノイソニコチン酸エチル 5.55 g を水 70 ml に懸濁し、濃硫

酸 4. 0 ml を加えた。反応液を氷冷後、亜硝酸ナトリウム 2. 79 g の水 30 ml 溶液を滴下した。反応液を同冷却下 20 分間、続いて、90℃にて 80 分間攪拌した。反応液を水 100 ml で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え pH 8~9 とし、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）にて精製し、3-ヒドロキシisonicotinic acid ethyl ester 2. 64 g を得た。

APCI-MS M/Z: 168 [M+H]⁺。

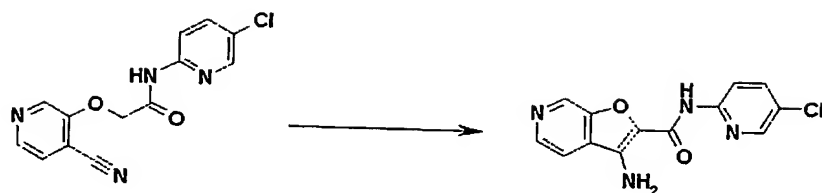
(2) 上記 (1) で得られた 3-ヒドロキシisonicotinic acid ethyl ester 1. 60 g をエタノール 30 ml に溶解し、氷冷下、アンモニアガスを吹き込んだ。反応液にテトラヒドロフラン 50 ml を加え、さらにアンモニアガスを吹き込んだ。反応液を室温に戻し、3 時間攪拌後、アンモニアガスの吹込みを止め、室温にてさらに 2. 5 日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固し、3-ヒドロキシisonicotinamide 1. 35 g を得た。ESI-MS M/Z: 137 [M-H]⁻。

(3) トリフルオロ酢酸無水物 3. 10 g のジクロロメタン 30 ml 溶液に、氷冷下、ピリジン 1. 20 ml を滴下後、上記 (2) で得られた 3-ヒドロキシisonicotinamide 683 mg のジクロロメタン 10 ml 懸濁液を少しずつ加えた。反応液を室温に戻し、13 時間攪拌した後、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ。水層を分取後、減圧下濃縮乾固し、粗体として 3-ヒドロキシisonicotinonitrile を得た。続いて、得られた粗体をアセトン 50 ml に懸濁し、参考例 19 で得られた 2-chloro-N-(5-chloropyridin-2-yl) acetamide 1. 08 g、炭酸セシウム 3. 03 g およびヨウ化ナトリウム 0. 78 g を加え、19 時間加熱環流した。放冷後、水、テトラヒドロフランおよび酢酸エチルを注ぎ、不溶物を濾去した後、有機層を分取した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1 に続き 1／2）にて精製し、表題化合物 87 mg を得た。

APCI-MS M/Z: 289/291 [M+H]⁺。

参考例 7: 3-amino-N-(5-chloropyridin-2-yl) propanamide [2, 3-

c] ピリジン-2-カルボキアミド

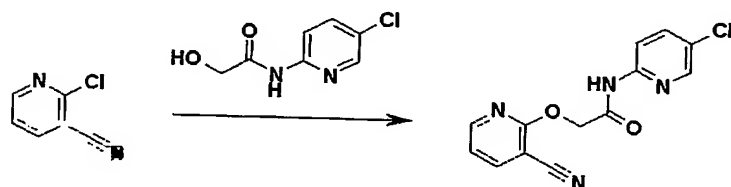


【0197】

参考例6で得られたN-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(4-シアノピリジン-3-イルオキシ)アセトアミド82mgをN,N-ジメチルアセトアミド5mlに溶解し、炭酸ナトリウム39mgを加え、100℃にて3時間攪拌した。放冷後、反応液を水で希釈し、析出物を濾取した。水洗後、乾燥し、表題化合物47mgを得た。

APCI-MS M/Z: 289/291 [M+H]⁺。

参考例8: N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(3-シアノピリジン-2-イルオキシ)アセトアミド

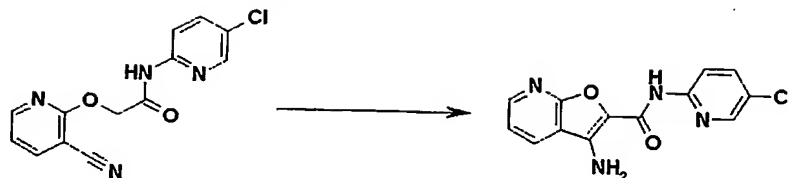


【0198】

参考例25で得られたN-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド187mgをN,N-ジメチルホルムアミド3mlに溶解し、60%水性水素化ナトリウム80mgを加えた。反応液を15分間攪拌した後、2-クロロニコチノニトリル139mgを加えた。反応液を室温にて1時間攪拌後、氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および水を順次注ぎ、析出物を濾取した。水およびジイソプロピルエーテルにて順次洗浄後、乾燥し、表題化合物212mgを得た。

APCI-MS M/Z: 289/291 [M+H]⁺。

参考例9: 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)プロ[2,3-*b*]ピリジン-2-カルボキアミド



【0199】

参考例 8 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(3-シアノピリジン-2-イルオキシ) アセトアミド 209 mg を N, N-ジメチルアセトアミド 3 ml に溶解し、炭酸ナトリウム 92 mg を加え、100℃にて一晩攪拌した。さらに炭酸ナトリウム 90 mg を加えた後、100℃にてさらに一晩攪拌した。放冷後、反応液に氷水を注ぎ、析出物を濾取した後、クロロホルム-メタノールに溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を n-ヘキサン-酢酸エチルに懸濁した後、析出物を濾取し、表題化合物 111 mg を得た。

APCI-MS M/Z: 289/291 [M+H]⁺。

参考例 10: 3-クロロピラジン-2-カルボニトリル

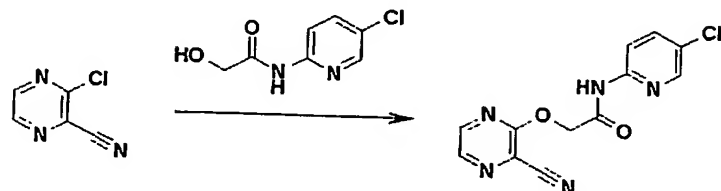


【0200】

ピラジン-2-カルボニトリル 26.36 g をトルエン 187 ml-N, N-ジメチルホルムアミド 19 ml に溶解し、氷冷下、塩化スルフリル 135 g を滴下した。終了後、反応液を徐々に室温まで戻し、一晩攪拌した。トルエン層を分離し、残存する赤色油状物をジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ氷冷し、氷水を注いだ後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和した。有機層を分取し、水層をジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1）にて精製し、表題化合物 16.58 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8.66 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.61 (1H, d, J=2.4 Hz)。

参考例 11: N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(3-シアノピラジン-2-イルオキシ) アセトアミド

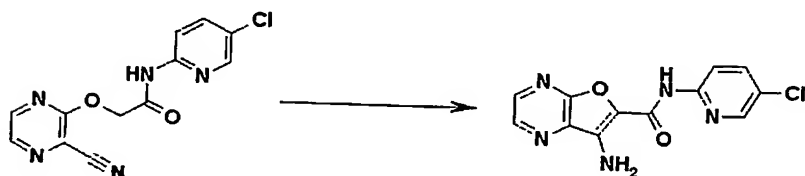


【0201】

参考例 25 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド 1.34 g を N, N-ジメチルホルムアミド 15 ml に溶解し、60% 油性水素化ナトリウム 574 mg を加えた。反応液を室温にて 15 分間攪拌した後、再度氷冷し、参考例 10 で得られた 3-クロロピラジン-2-カルボニトリル 1.0 g の N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml 溶液を加えた。反応液を室温にて 1 時間攪拌後、氷冷下、水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を n-ヘキサンジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出物を濾取後、乾燥し、表題化合物 1.92 g を得た。

APCI-MS M/Z : 290/292 $[M+H]^+$ 。

参考例 12: 7-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[2,3-b]ピラジン-6-カルボキアミド

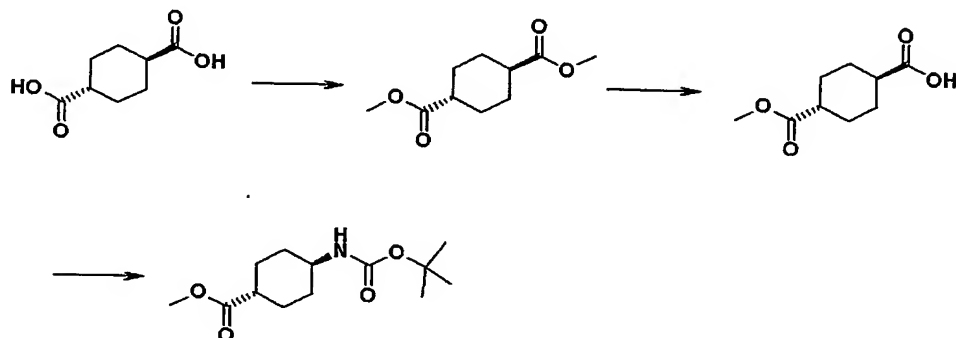


【0202】

参考例 11 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-(3-シアノピラジン-2-イルオキシ)アセトアミド 1.90 g を N, N-ジメチルアセトアミド 20 ml に溶解し、炭酸ナトリウム 834 mg を加え、100℃にて 3 日間攪拌した。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を注いだ。析出物を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、表題化合物 0.38 g を得た。

APCI-MS $M/Z: 290/292 [M+H]^+$.

参考例 13: トランス-4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン
カルボン酸メチル



【0203】

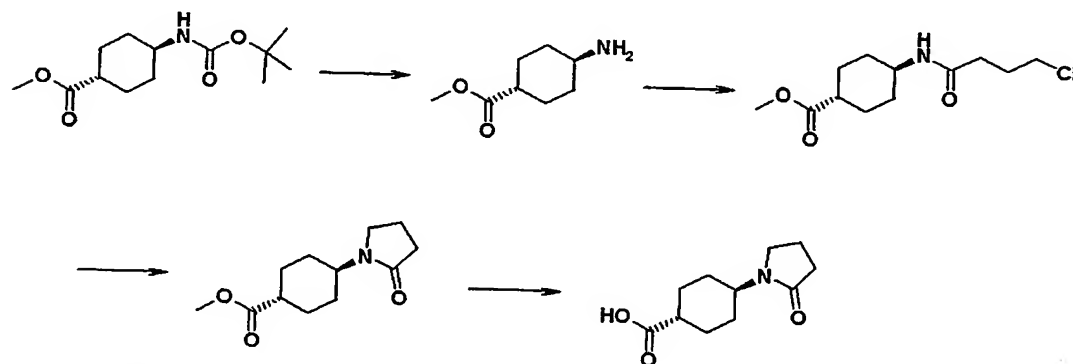
(1) -30°C 冷却下、メタノール 1500 ml に塩化チオニル 254 ml を約 1 時間かけて滴下した。終了後、室温にて 0.5 時間攪拌した後、トランス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸 500.0 g を加え室温にて 17 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルムで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を *n*-ヘキサンにて結晶化した後、濾取、乾燥し、トランス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸ジメチル 545.0 g を得た。APCI-MS $M/Z: 201 [M+H]^+$.

(2) 上記 (1) で得られたトランス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸ジメチル 150.0 g をテトラヒドロフラン 1500 ml に溶解し、氷冷下、28% ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 149 g と水 13.2 g の混合溶液を滴下した。反応液を室温に戻し 3.5 時間攪拌した後、*n*-ヘキサン 1500 ml を注ぎ、析出物を濾取した。続いて、得られた析出物を氷冷下、濃塩酸 50 ml、水 450 ml およびクロロホルム 1000 ml の混合溶液に加え、室温にて 20 分間攪拌した後、クロロホルム層を分取し、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を *n*-ヘキサンにて結晶化した後、濾取、乾燥し、トランス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸モノメチル 106.0 g を得た。

ESI-MS $M/Z: 185 [M-H]^-$.

(3) 上記(2)で得られたトランス-シクロヘキサン-1, 4-ジカルボン酸モノメチル100.0gをt-ブタノール1000mlに溶解し、ジフェニルリン酸アジド155gおよびトリエチルアミン78.6mlを加えた後、約60℃で1時間加熱し、さらに17時間加熱環流した。放冷後、反応液に氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をメタノール250mlに溶解し水750mlを加えた後、氷冷下攪拌した。0.5時間後、析出物を濾取し、水-メタノール(3:1)1000mlおよびn-ヘキサンにて順次洗浄後、乾燥し、表題化合物117.0gを得た。APCI-MS M/Z: 275 [M+H]⁺。

参考例14: トランス-4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸



【0204】

(1) 参考例13で得られたトランス-4-(t-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル234.0gをジオキサン500mlに溶解し、4規定塩化水素-ジオキサン500mlを加え、室温にて19時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁後、析出物を濾取し、トランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩121.9gを得た。APCI-MS M/Z: 158 [M+H]⁺。

(2) 上記(1)で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩45.31gをジクロロメタン1000mlに懸濁し、氷冷下、4-クロロブチリルクロリド31.5mlを加え、続いて、トリエチルアミン81.5mlのジクロロメタン80ml溶液を滴下した。反応液を室温に戻し3時間

攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルおよび5%塩酸を注ぎ、有機層を分取後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、活性炭処理し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出物を濾取後、乾燥し、トランス-4-(4-クロロブチリルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル38.81gを得た。

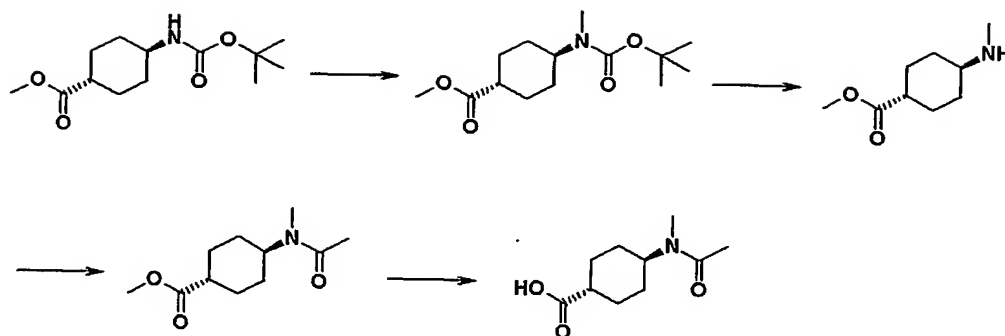
APCI-MS $M/Z: 262/264 [M+H]^+$ 。

(3) 60%油性水素化ナトリウム9.60gをN,N-ジメチルアセトアミド500mlに懸濁し、氷冷下、上記(2)で得られたトランス-4-(4-クロロブチリルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル52.32gを少しずつ加えた。反応液を室温に戻し24時間攪拌後、氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および氷水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)にて精製した後、残渣をn-ヘキサン-ジイソプロピルエーテルに懸濁した。結晶を濾取後、乾燥し、トランス-4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチル39.20gを得た。

APCI-MS $M/Z: 226 [M+H]^+$ 。

(4) 上記(3)で得られたトランス-4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチル39.15gをメタノール400mlに溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液60mlを加え、室温にて3時間攪拌した。氷冷下、10%塩酸を注ぎ反応液をpH1~2とし、塩析後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を少量の酢酸エチルに懸濁した後、ジイソプロピルエーテルを注ぎ、結晶を濾取した。ジイソプロピルエーテルで数回洗浄後、乾燥し、表題化合物35.94gを得た。ESI-MS $M/Z: 210 [M-H]^-$ 。

参考例15: トランス-4-(N-アセチル-N-メチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸



【0205】

(1) 参考例 13 で得られたトランス-4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル 30.00 g を N, N-ジメチルホルムアミド 150 ml に溶解し、氷冷下、60%油性水素化ナトリウム 5.60 g を加えた。同冷却下、0.5 時間攪拌した後、ヨウ化メチル 14.5 ml およびメタノール 0.15 ml を順次加え、反応液を室温に戻し 4 時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝10／1 に続き、7／1）にて精製し、トランス-4-(*N*-*t*-ブトキシカルボニル-*N*-メチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル 26.33 g を得た。

APCI-MS M/Z : 272 $[M+H]^+$ 。

(2) 上記 (1) で得られたトランス-4-(*N*-*t*-ブトキシカルボニル-*N*-メチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル 26.32 g をジオキサン 100 ml に溶解し、4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 100 ml を加えた。反応液を室温にて 4 時間攪拌した後、ジイソプロピルエーテル 500 ml を注いだ。析出物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、トランス-4-(*N*-メチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 19.01 g を得た。APCI-MS M/Z : 172 $[M+H]^+$ 。

(3) 上記 (2) で得られたトランス-4-(*N*-メチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 18.93 g をジクロロメタン 400 ml に懸濁し、氷冷下、塩化アセチル 8.42 ml を加え、続いて、トリエチルアミン 38.

1 ml のジクロロメタン 40 ml 溶液を滴下した。反応液を室温に戻し 2 時間攪拌後、反応液に 5 % 塩酸を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル）にて精製し、トランス-4-（N-アセチル-N-メチルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸メチル 19.05 g を得た。

APCI-MS M/Z : 214 $[M+H]^+$ 。

(4) 上記 (3) で得られたトランス-4-（N-アセチル-N-メチルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸メチル 19.00 g をメタノール 200 ml に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 60 ml を加え、室温にて 3 時間攪拌した。氷冷下、10 % 塩酸を注ぎ反応液を pH 1~2 とし、塩析後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を少量の酢酸エチルに懸濁した後、ジイソプロピルエーテルを注ぎ、結晶を濾取した。ジイソプロピルエーテルで数回洗浄後、乾燥し、表題化合物 16.31 g を得た。ESI-MS M/Z : 198 $[M-H]^-$ 。

参考例 16: トランス-4-（N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸



【0206】

参考例 15 (1) で得られたトランス-4-（N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ）シクロヘキサンカルボン酸メチル 44.78 g をメタノール 300 ml に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 100 ml を加え、室温にて 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に氷冷下、氷水、酢酸エチルおよび 10 % 塩酸を注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を少量の酢酸エチルに懸濁した後、n-ヘキサンを注ぎ、結晶を濾取した。n-ヘキサンのジイソプロピルエーテルで数回洗浄後、乾燥し、表題化合物 39.

20 gを得た。ESI-MS $M/Z: 256 [M-H]^-$

参考例 17: トランス-4-(*N*-*t*-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸

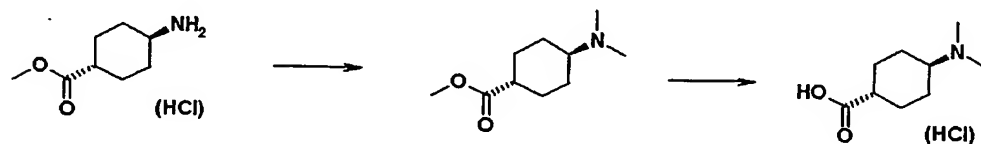


【0207】

参考例 13 で得られたトランス-4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル 44.78 g を参考例 16 と同様に処理することにより表題化合物 24.04 g を得た。

ESI-MS $M/Z: 242 [M-H]^-$ 。

参考例 18: トランス-4-ジメチルアミノシクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩



【0208】

(1) 参考例 14 (1) で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 93.0 g をメタノール 1000 ml に溶解し、35%ホルマリン水溶液 95.4 ml、酢酸ナトリウム 39.4 g および 10%パラジウム-炭素 10 g を加え、常圧水素雰囲気下、室温にて 3.5 時間攪拌した。不溶物をセライトで濾去し、濾液を減圧下濃縮後、得られた残渣に 20%炭酸カリウム水溶液 500 ml を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムおよび炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) にて精製し、トランス-4-ジメチルアミノシクロヘキサンカルボン酸メチル 87.3 g を得た。

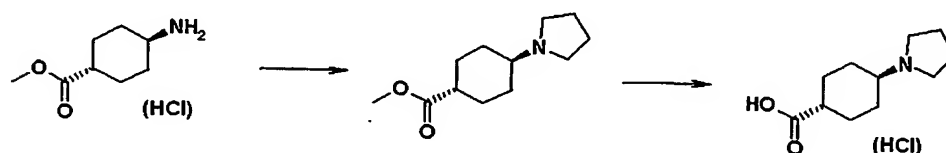
APCI-MS $M/Z: 186 [M+H]^+$ 。

(2) 上記 (1) で得られたトランス-4-ジメチルアミノシクロヘキサンカルボン酸メチル 27.6 g をジオキサン 300 ml および水 100 ml に溶解し、

6 規定塩酸 50 ml 加え、4 時間加熱還流した。6 規定塩酸 50 ml を追加し、さらに 1 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、トルエンにて共沸操作を行った後、得られた残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁した。析出物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、表題化合物 27.5 g を得た。

APCI-MS $M/Z: 172 [M+H]^+$ 。

参考例 19: トランス-4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩



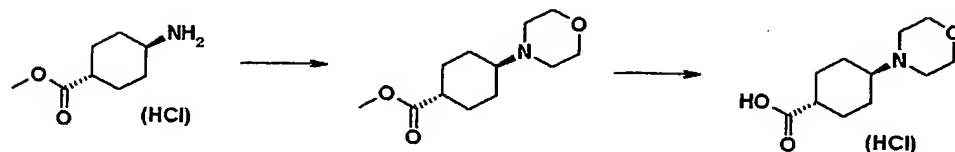
【0209】

(1) 参考例 14 (1) で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 10 g、1,4-ジヨードブタン 19.2 g、炭酸ナトリウム 16.4 g をテトラヒドロフラン 300 ml-N, N-ジメチルアセトアミド 60 ml に懸濁し、70℃で 20 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル-水に溶解し、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/5) にて精製し、トランス-4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 10.9 g を得た。

APCI-MS $M/Z: 212 [M+H]^+$ 。

(2) 上記 (1) で得られたトランス-4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 10.9 g のジオキサン 150 ml 溶液に、2 規定塩酸 80 ml を加え、メタノールを留去しながら 110℃で 3 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 11.1 g を得た。APCI-MS $M/Z: 198 [M+H]^+$ 。

参考例 20: トランス-4-(モルホリン-4-イル)シクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩

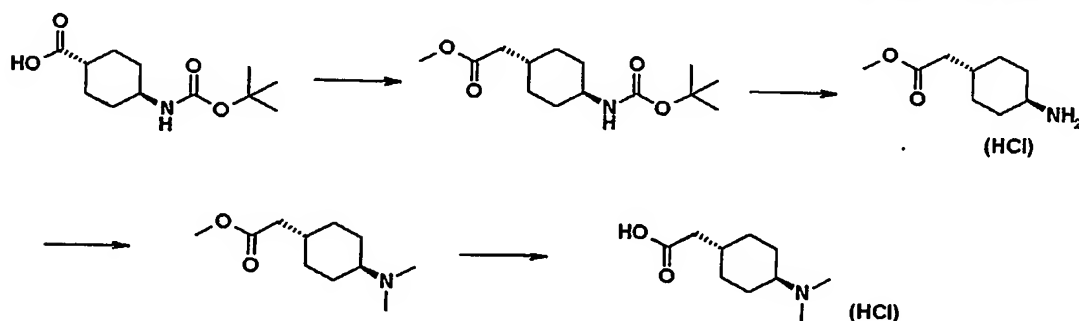


【0210】

(1) 参考例 14 (1) で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 47.5 g、ビス(2-クロロエチル)エーテル 34.5 ml、炭酸ナトリウム 77.9 g、およびヨウ化ナトリウム 88 g をテトラヒドロフラン 1400 ml-N, N-ジメチルアセトアミド 280 ml に懸濁し、18 時間還流した。ビス(2-クロロエチル)エーテル 23 ml、ヨウ化ナトリウム 22 g を反応液に加え、更に 6 時間還流した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル-水に溶解し、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/30 に続き、酢酸エチル/ヘキサン=1/5、更に 1/3) にて精製し、トランス-4-(モルホリン-4-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 53.9 g を得た。APCI-MS $M/Z: 228 [M+H]^+$ 。

(2) 上記 (1) で得られたトランス-4-(モルホリン-4-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 53.8 g のジオキサン 750 ml 溶液に、2 規定塩酸 400 ml を加え、メタノールを留去しながら 110℃ で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 54.8 g を得た。APCI-MS $M/Z: 214 [M+H]^+$ 。

参考例 21: [4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]酢酸・塩酸塩



【0211】

(1) 水酸化カリウム 12.8 g を水 30 ml に溶解した後、ジエチルエーテル 45 ml を加えた。得られた混合液に氷冷下、N-ニトロソ-N-メチルウレア 5.07 g を加え、同冷却下、10 分間攪拌後、有機層を分離し、水酸化カリウムで乾燥することにより、ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を得た。

【0212】

アルゴン雰囲気下、参考例 17 で得られたトランス-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸 3.0 g をジエチルエーテル 40 ml に懸濁し、-10℃でトリエチルアミン 1.89 ml を加え、続いて、クロロギ酸イソブチル 1.75 ml を滴下した。反応液を-10℃で30分間攪拌した後、ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を-10℃で滴下し、その後、反応液を室温に戻し15時間攪拌した。氷冷下、10%クエン酸水溶液を注ぎ、有機層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/3に続き、酢酸エチル/ヘキサン=1/2）にて精製し、[4-(2-ジアゾアセチル)シクロヘキシル]カルバミン酸tert-ブチル 1.86 g を得た。APCI-MS M/Z: 285 [M+NH₄]⁺。

(2) アルゴン雰囲気下で遮光した反応容器に上記(1)で得られた[4-(2-ジアゾアセチル)シクロヘキシル]カルバミン酸tert-ブチル 1.62 g をメタノール 30 ml に溶解し、-25℃に冷却した。安息香酸銀 153 mg のトリエチルアミン 2.4 ml 溶液を加えた後、反応液を室温に戻し3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、[4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]酢酸メチル 1.25 g を得た。

APCI-MS M/Z: 289 [M+NH₄]⁺。

(3) 上記(2)で得られた[4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシル]酢酸メチル 1.23 g の1,4-ジオキサン 8 ml 溶液に、4規定塩化水素-ジオキサン溶液 8 ml を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧

下濃縮乾固し、(4-アミノシクロヘキシル) 酢酸メチル・塩酸塩 898 mg を得た。APCI-MS $M/Z: 172 [M+H]^+$ 。

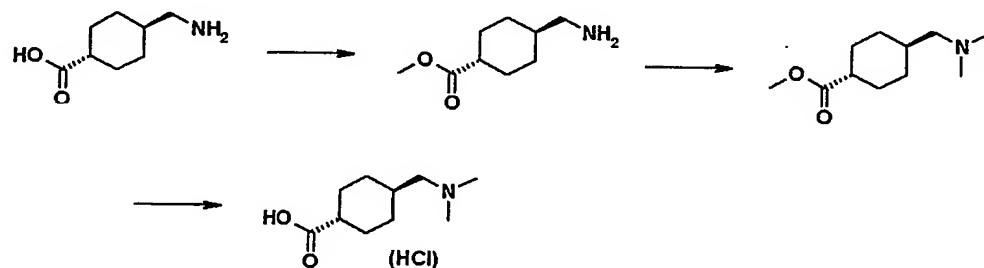
(4) 上記(3)で得られた(4-アミノシクロヘキシル) 酢酸メチル・塩酸塩 895 mg のジクロロメタン 30 ml 懸濁液に、氷冷下トリエチルアミン 1.2 ml を加え攪拌した。そこに氷冷下 35% ホルムアルデヒド水溶液 1.71 ml を加え、続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 2.74 g を加えた。反応液を室温に戻し 6 時間攪拌後、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、[4-(N, N-ジメチルアミノ) シクロヘキシル] 酢酸メチル 771 mg を得た。

APCI-MS $M/Z: 200 [M+H]^+$ 。

(5) 上記(4)で得られた[4-(N, N-ジメチルアミノ) シクロヘキシル] 酢酸メチル 760 mg のジオキサン 25 ml 溶液に、1 規定塩酸 15 ml を加え、3 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁した。析出物を濾取後、乾燥し、表題化合物 795 mg を得た。

APCI-MS $M/Z: 186 [M+H]^+$ 。

参考例 22: トランス-4-(ジメチルアミノメチル) シクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩



【0213】

、トランス-4-(アミノメチル) シクロヘキサンカルボン酸 6.29 g をメタノール 32 ml に懸濁し、氷冷下、塩化チオニル 6 ml を滴下した。反応液を室温に戻し一晩攪拌後、反応液を減圧下濃縮乾固し、トランス-4-(アミノメチル) シクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 8.69 g を得た。

APCI-MS $M/Z: 172 [M+H]^+$ 。

(2) 上記(1)で得られたトランス-4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 8.69 g をジクロロメタン 400 ml に懸濁し、トリエチルアミン 11.2 ml を加え、室温にて数分攪拌後、氷冷下、35%ホルマリン水溶液 15.9 ml およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 25.43 g を加えた。反応液を室温に戻し2時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、トランス-4-(N, N-ジメチルアミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 7.42 g を得た。APCI-MS $M/Z: 200 [M+H]^+$ 。

(3) 上記(2)で得られたトランス-4-(N, N-ジメチルアミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 7.41 g をジオキサン 140 ml に溶解し、2規定塩酸 70 ml を加え、3時間加熱環流した。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をトルエンにて共沸後、乾燥し、表題化合物 8.45 g を得た。APCI-MS $M/Z: 186 [M+H]^+$ 。

参考例23: トランス-4-(t-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸

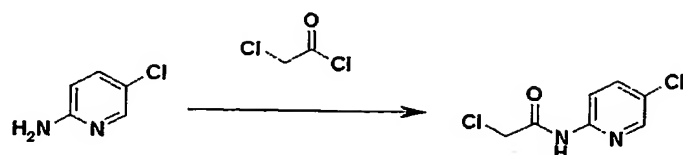


【0214】

トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸 8.35 g をジオキサン 100 ml に懸濁し、水 50 ml および1規定水酸化ナトリウム水溶液 50 ml を加えた後、氷冷下、二炭酸ジ-t-ブチル 12.7 g を滴下した。反応液を室温に戻し4時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルにて希釈し、クエン酸水溶液を加えpHを約3~4とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をn-ヘキサンに懸濁し、濾取後、乾燥し、表題化合物 13.30 g を得た。

ESI-MS $M/Z: 256 [M-H]^-$ 。

参考例 24: 2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) アセトアミド

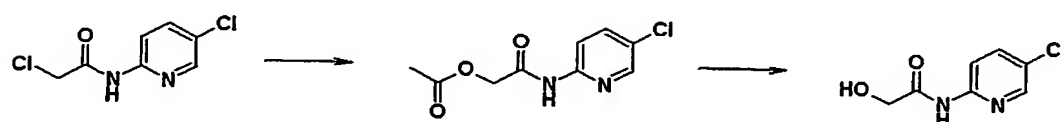


【0215】

塩化クロロアセチル 95.5 ml をジクロロメタン 500 ml に溶解し、氷冷下 2-アミノ-5-クロロピリジン 128.6 g およびトリエチルアミン 169 ml のジクロロメタン 1000 ml 懸濁液を滴下した後、反応液を室温に戻し 0.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、氷水を注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、活性炭で処理した。不溶物を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁した。析出物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) アセトアミド 153.4 g を得た。

APCI-MS $M/Z: 205/207 [M+H]^+$ 。

参考例 25: (3-クロロ-2-シアノフェノキシ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル) アセトアミド



【0216】

(1) 参考例 24 で得られた 2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) アセトアミド 30.68 g を N,N-ジメチルホルムアミド 500 ml に溶解し、酢酸ナトリウム 24.55 g を加え、60℃ で 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、活性炭処理し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を n-ヘキサンに懸濁後、結晶を濾取した。n-ヘキサンにて洗浄後、乾燥し、2-アセトキシ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) アセトアミド 30.58 g を得た。 APCI-MS $M/Z: 229/231 [M+H]^+$ 。

(2) 上記 (1) で得られた 2-アセトキシ-N-(5-クロロピリジン-2-

イル) アセトアミド 30.36 g をメタノール 1200 ml に懸濁し、氷冷下、炭酸カリウム 22.0 g を加えた。反応液を室温に戻し 0.5 時間攪拌後、減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル 1500 ml および氷水 1000 ml を注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を少量の酢酸エチルに懸濁後、ジイソプロピルエーテルを注ぎ、析出する結晶を濾取した。ジイソプロピルエーテルにて洗浄後、乾燥し、2-ヒドロキシ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) アセトアミド 22.85 g を得た。

APCI-MS M/Z : 187/189 $[M+H]^+$ 。

【0217】

上記参考例と同様にして、以下の化合物を得ることができる。

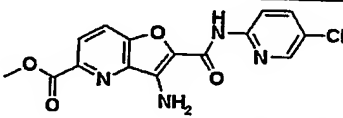
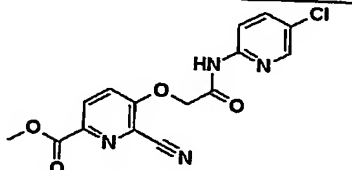
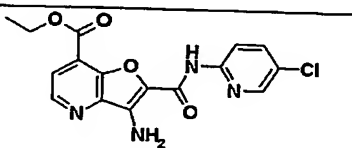
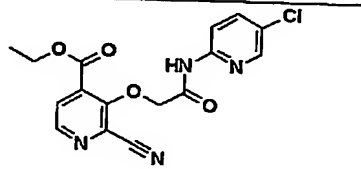
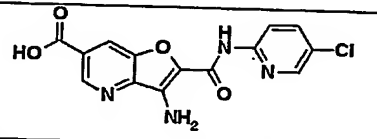
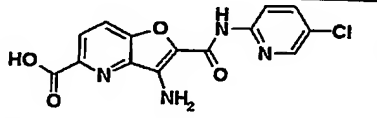
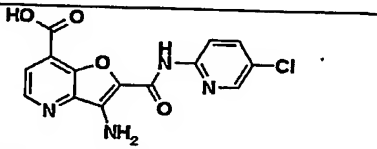
【0218】

【表 19】

参考例番号	構造式	恒数等
26		APCI-MS M/Z : 303 / 305 [M+H] ⁺
27		APCI-MS M/Z : 303 / 305 [M+H] ⁺
28		APCI-MS M/Z : 323 / 325 [M+H] ⁺
29		APCI-MS M/Z : 323 / 325 [M+H] ⁺
30		APCI-MS M/Z : 347 / 349 [M+H] ⁺
31		APCI-MS M/Z : 347 / 349 [M+H] ⁺

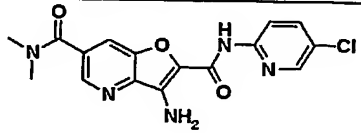
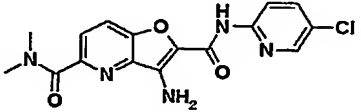
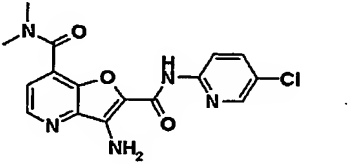
【0219】

【表20】

参考例番号	構造式	恒数等
32		APCI-MS M/Z : 347 / 349 [M+H] ⁺
33		APCI-MS M/Z : 347 / 349 [M+H] ⁺
34		
35		APCI-MS M/Z : 361 / 363 [M+H] ⁺
36		ESI-MS M/Z : 331 / 333 [M-H] ⁻
37		
38		

【0220】

【表 2 1】

参考例番号	構造式	恒数等
39		APCI-MS M/Z : 360 / 362 [M+H] ⁺
40		
41		

【0221】

【発明の効果】

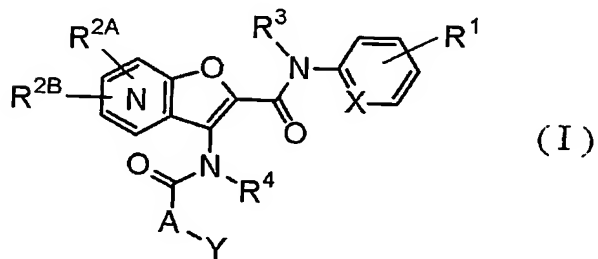
本発明の化合物 (I) またはその薬理的に許容しうる塩は、低毒性で安全であり、優れた活性化血液凝固第 X 因子阻害作用を有することから、血栓または塞栓により引き起こされる疾患の予防または治療剤として有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用な縮合フラン化合物を提供する。

【解決手段】 式 (I) :



(式中、Xは=N-、=CH-を、Yは置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい飽和異項環基、置換されていてもよい不飽和異項環基を、Aは単結合、低級アルキレン、低級アルケニリデン、低級アルケニレン、酸素原子を、R¹は水素、ハロゲン等を、R^{2A}およびR^{2B}は水素、ハロゲン等、R³は水素等、R⁴は水素等を示す。) で表される化合物またはその塩。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 0 0 3 5 3 6
受付番号	5 0 3 0 0 0 2 6 9 7 4
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 5 年 1 月 1 0 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成15年 1月 9日
-------	-------------

次頁無

特願 2 0 0 3 - 0 0 3 5 3 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 2 9 5 6]

1. 変更年月日
[変更理由]
住 所
氏 名

1 9 9 0 年 9 月 2 0 日
新規登録
大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 2 番 1 0 号
田辺製薬株式会社